OVER DE VERDEELING VAN ANTIPYRINE IN HET LICHAAM EN HARE UITSCHEIDING. -

M. R. HEYNSIUS VAN DEN BERG.

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/overdeverdeeling0000unse

OVER DE VERDEELING VAN ANTIPYRINE IN HET LICHAAM EN HARE UITSCHEIDING.

OVER DE VERDEELING VAN ANTIPYRINE IN HET LICHAAM EN HARE UITSCHEIDING.

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT
TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE UNIVERSITEIT VAN AMSTERDAM, OP GEZAG VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS Dr. H. T. KARSTEN, HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER LETTEREN EN WIJSBEGEERTE, IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN IN DE AULA DER UNIVERSITEIT OP VRIJDAG DEN 29STEN JANUARI 1909, DES NAMIDDAGS TEN 4 URE, DOOR

Maurits Robert Heynsius van den Berg,
GEBOREN TE AMSTERDAM.

AMSTERDAM. — J. H. de BUSSY. — 1909.

AAN MIJNE OUDERS

EN

AAN MIJNE AANSTAANDE VROUW.

Bij het einde mijner academische studie maak ik gaarne van de mij geboden gelegenheid gebruik U, Hoogleeraren en Privaatdocenten der Medische en Natuurphilosophische Faculteit, mijn dank te betuigen voor alles wat gij tot mijn vorming als medicus hebt bijgedragen.

Vooral U, Hooggeleerde RUITINGA, *Hooggeachte Promotor, blijf ik dankbaar voor de bereidwilligheid en hulp, die gij mij bij het samenstellen van mijn proefschrift hebt betoond.*

Aan U, Zeer Geleerde STEENSMA, *gevoel ik mij zeer verplicht voor de vele nuttige wenken en raadgevingen, die gij mij tijdens uw assistentschap gaaft.*

Ook wil ik U, Zeer Geleerde STUMPFF, *hier mijn dank uitspreken voor den leerzamen tijd, dien ik in uw kliniek doorbracht, en de leiding, die ik daar nog steeds van U mag onaervinden.*

Ten slotte spreek ik mijn dank uit aan U, assistenten uit het Binnen Gasthuis, en allen, die mij bij mijn proeven behulpzaam zijt geweest.

INHOUD.

Bladz.

INLEIDING EN LITTERATUUROVERZICHT 1

EXPERIMENTEEL GEDEELTE:

REACTIES OP ANTIPYRINE 11

METHODEN VOOR HET OPSPOREN VAN ANTIPYRINE IN LICHAAMSVOCHTEN. 38

METHODEN VOOR HET OPSPOREN VAN ANTIPYRINE IN ORGANEN. 58

LOTGEVALLEN VAN ANTIPYRINE IN HET LICHAAM . 63

I. LANGS WELKE WEGEN WORDT ANTIPYRINE AFGESCHEIDEN? 63

II. IN WELKE NORMALE VLOEISTOFFEN EN IN WELKE ORGANEN KOMT ANTIPYRINE VOOR? 101

III. IN WELKE PATHOLOGISCHE VLOEISTOFFEN GAAT ANTIPYRINE OVER? 117

INLEIDING.

In het jaar 1884 werd de antipyrine, door KNORR synthetisch bereid, door FILEHNE [1]) in de medische wereld geïntroduceerd als een alle tot nu toe bekende stoffen overtreffend antipyreticum, dat aan de koortsverdrijvende eigenschap den sprekenden naam ontleende. Zoowel door haar antipyretische als door haar analgetische werking vond zij binnen korten tijd algemeene aanwending, en mocht zij zich spoedig, evenals ook thans nog, in een groote populariteit verheugen. De litteratuur over antipyrine heeft met dit groote verbruik gelijken tred gehouden en heeft in korten tijd reusachtige afmetingen aangenomen. Het aantal artikelen over het nieuwe middel is vooral in de eerste jaren na de ontdekking zóó talrijk geweest, dat men bijna in elk tijdschriftnummer uit die periode eenige mededeelingen erover kan vinden, hetzij over de therapeutische effecten, hetzij over de indicaties of over den vorm van aanwending. Deze laatste geschiedde destijds in zeer groote doses, zoodat de berichten over intoxicaties rijkelijk vertegenwoordigd zijn.

[1]) Prof. Dr. WILHELM FILEHNE. Ueber das Antipyrin, ein neues Antipyreticum, Zeitschrift f. klin. Med. VII, pg. 641.

Omtrent de litteratuur over antipyrine zegt GEORG COHN [1]) zeer terecht: „Es ist — da es kaum eine Krankheit giebt, zu deren Heilung es nicht versucht worden wäre — der Gegenstand so zahlreicher Abhandlungen, dasz ihre blosze Aufzählung mehr Raum beanspruchen würde, als eine sehr ausführliche Besprechung aller anderen in der Medizin angewandten Pyrazolverbindungen", die hij elders schat op meer dan duizend.

Het aantal namen, dat men antipyrine in den loop der tijden gegeven heeft, tendeele met de bedoeling bepaalde eigenschappen der stof meer op den voorgrond te plaatsen, is daarbij aanzienlijk uitgebreid. Zoo heeft men analgesine, anodynine, metozine, parodynine, phenylon, phenazon, pyrazoline, sedatine [2]): geen van deze synonymen heeft echter burgerrecht verkregen.

Ik heb er niet naar gestreefd deze omvangrijke litteratuur geheel te doorworstelen, maar slechts opgezocht, wat over de afscheiding en verspreiding van antipyrine in het lichaam is medegedeeld.

In het artikel van FILEHNE [3]), dat de rij der publicaties opent, wordt de chemische samenstelling van de antipyrine niet vermeld, maar wel de naam van den chemicus, die haar het eerst bereidde, Dr. LUDWIG KNORR. [4])

---

[1]) GEORG COHN. Pharmakologie und Toxikologie der Pyrazolderivate, Pharmaz. Zentralhalle, 1898, pg. 895.

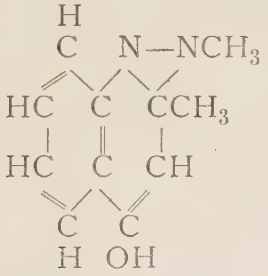
[2]) HUGO BUNZEL. Die künstlichen Fiebermittel, 1898, pg. 102.

[3]) FILEHNE. l. c.

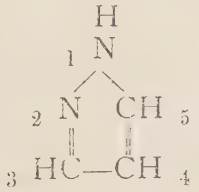
[4]) KNORR. Einwirkung von Azetessigester auf Hydrazine. Chinizinderivate. Berichte der deutsch. chem. Gesellsch., XVII, pg. 549. Ueber die Konstitution der Chinizinderivate. Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch., XVII, pg. 2037.

Deze trachtte synthetisch stoffen te bereiden, in samenstelling en werking overeenkomende met kinine.

Bij deze pogingen vond hij een reeks lichamen, ontstaande door inwerking van aceetazijnzure esters op hydrazinen, waaraan hij den naam van chinizinen gaf. Een van deze werd verkregen door verwarming van aceetazijnzuren aethylester met phenylhydrazine en opvolgende methyleering van het daarbij ontstane product. KNORR noemde deze stof antipyrine, en beschouwde ze oorspronkelijk als een dimethyloxychinizine:

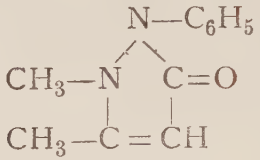


Later[1]) heeft hij zelf aangetoond, dat deze opvatting onjuist is, en dat hij hier te doen had met een nieuwen ring, den pyrazolring:

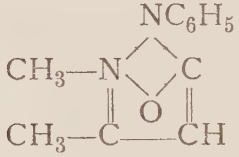


[1]) LIEBIG'S Annale der Chemie, Bd. 238, pg. 160.

en dat antipyrine moet worden beschouwd als 1-phenyl, 2, 3-dimethyl, 5-pyrazolon:



In zijn „Lehrbuch der Intoxikationen 1906, pg. 1134, geeft echter KOBERT een afwijkende formule op voor antipyrine, volgens de opvattingen van MICHAËLIS:



Reeds bij de eerste publicatie deelde KNORR de fundamenteele reacties van antipyrine mede, die zich staande hebben gehouden tot nu toe. Daarnaast vindt men in de litteratuur tal van reacties opgegeven, die voornamelijk dienden tot onderscheiding van zeer naverwante koortsverdrijvende middelen. Zoo geeft SCHWEISSINGER [1]) reeds in 't jaar 1884, toen nog niet bekend was, welke van de stoffen, voor wier bereiding KNORR patent had aangevraagd, de antipyrine was, een uitgebreide lijst van reacties met verschillende stoffen; GAY en FORTUNÉ [2]) publiceerden een dergelijke

---

[1]) SCHWEISSINGER. Ueber Antipyrin und einige Reaktionen derselben, Arch. der Pharmazie, 1884, pg. 686.

[2]) GAY et FORTUNÉ. Sur les caractères de l'antipyrine, Journal de Pharmacie et de Chimie, 1888, T. XVII, pag. 594.

lijst in 1888, uitgebreider en volledíger, waarin alle eigenschappen vermeld staan. Het aantal reacties is echter sinds dien slechts weinig toegenomen.

KENNEDY [1]), YACOUBIAN [2]), MANSEAU [3]), MERCIER [4]), VAN ITALLIE [5]), PAUL HOFFMANN [6]) e. a. brachten allen gedeeltelijk nieuwe, gedeeltelijk oude reacties weer op den voorgrond. Als belangrijkste bleven echter de oorspronkelijke reacties bestaan, die KNORR reeds als karakteristiek voor antipyrine had opgegeven.

Naar aanleiding van een experimenteel onderzoek gelukte het STEENSMA [7]) in 1906 een bijzonder gevoelige reactie op antipyrine te vinden, en wel met paradimethylamidobenzaldehyde in zoutzure alcoholische oplossing. Deze reactie bezit een gevoeligheid, welke die van alle andere tot nu toe bekende reacties op antipyrine overtreft, en heeft bovendien het voordeel, dat deze stof ze slechts met weinig aanverwante stoffen gemeen heeft. Daar zij nog slechts van jongen datum is, heeft zij op experimenteel gebied weinig of geen aanwending gevonden.

---

1) KENNEDY. Pharmaceut. Record, 1885, pg. 415.

2) YACOUBIAN. Journ. de Pharm. et de Chim., 1888, T. XVIII, pg. 152.

3) MANSEAU. Les nouveaux Remèdes, 1890, pg. 391.

4) MERCIER. Journ. de Pharm. et de Chim., T. XXI, 1890, pg. 195.

5) VAN ITALLIE. Nederl. Tijdschr. voor Pharm., 1902, pg. 7.

6) P. HOFFMANN. Arch. intern. de Pharm. et de Thér., Vol. VI, 1899, pg. 173.

7) STEENSMA. Een nieuwe reactie op antipyrine, Pharmaceut. Weekblad, 7 Sept. 1907.

Verwondering moet het wekken, dat men in de litteratuur te midden der ontelbare publicaties over de therapeutische, antipyretische en analgetische werkingen zoo weinig vindt over de uitscheiding langs de verschillende wegen en over de verspreiding in het lichaam.

Wat de uitscheiding betreft, zoo heeft men zich grootendeels tevredengesteld met het aantoonen van antipyrine in de urine door middel van de reactie met ferrichloride. Reeds dadelijk na de invoering van de antipyrine in de therapie trachtte men het terug te vinden in de urine, wat bij het toenmalige gebruik van groote doses gemakkelijk viel. SCHWEISSINGER [1]) beschreef tegelijk met vele reacties op antipyrine in het algemeen, tevens, dat hij deze stof in de urine terug vermocht te vinden door indamping tot gering volume en opvolgende ontkleuring.

Na hem hebben velen, voornamelijk in aansluiting aan klinische mededeelingen vermeld de antipyrine in urine teruggevonden te hebben (FR. MÜLLER [2]), CARL UMBACH [3]), CAHN [4]) e. a.). Vooral vroeg toen de aandacht de stikstofuitscheiding in de urine na het gebruik van verschillende antipyretica, omdat men meende daaruit hun waarde voor het ziekteproces te

---

[1]) SCHWEISSINGER. l. c.

[2]) FRIEDR. MÜLLER. Beobachtungen über Antipyrin, Zentralbl. f. klin. Med. 1884, pg. 569.

[3]) CARL UMBACH. Ueber den Einfluss des Antipyrins auf die Stickstoffausscheidung, Arch. f. exp. Pathol. und Pharm. XXI, 1886, pg. 161.

[4]) A. CAHN. Ueber Antipyrin und Antipyrin-exantheme, Berl. klin. Woch. 1884, No. 36.

kunnen beoordeelen. Die zou nl. des te grooter zijn, naarmate de stikstofuitscheiding sterker verminderd werd.

M. MERCIER [1]) daarentegen heeft nagegaan, welke stoornis deze uitscheiding van de antipyrine langs de nieren geven kon bij onze gewone urinereacties, terwijl MANSEAU [2]) meer bepaald dit voor suikerhoudende urine heeft onderzocht.

Over de uitscheiding zelf, over den duur en de snelheid daarvan vindt men allereerst enkele gegevens bij SCHWEISSINGER [3]); MENDEL [4]), deelt er iets van mede; MUNEO KUMAJAWA [5]) en DÉLÉARDE [6]) doen terloops hetzelfde. SAWADOWSKI [7]) geeft eenige meerdere bijzonderheden en PERRET en GIVRE [8]) richten speciaal hun aandacht aan dit onderwerp bij personen van verschillenden leeftijd.

MAIN en LEMANSKI [9]) behandelden de afscheiding na rectale en na orale invoering.

De vraag of antipyrine wordt uitgescheiden gepaard aan een of ander lichaam is zeer verschillend beant-

---

[1]) MERCIER. l. c.

[2]) MANSEAU. l. c.

[3]) SCHWEISSINGER. l. c.

[4]) MENDEL. Therapeut. Monatshefte, 1887, pg. 259.

[5]) MUNEO KUMAJAWA. Virchow's Archiv, Bd. 113, pg. 192.

[6]) DÉLÉARDE. C. R. d. l. Soc. de Biolog. 49, pg. 213—214. Ref. Jahresb. d. gesammt. Med. XXXII, 1898.

[7]) J. SAWADOWSKI. Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1888, pg. 145.

[8]) PERRET et GIVRE. Lyon méd. No. 23, 1891. Ref. Wien. med. Woch. 1892, No. 22.

[9]) MAIN und LEMANSKI. Apoth. Zeit.-Pharm. Post, 1893.

woord. Fr. Müller[1]), Cahn[1]), C. Umbach[1]), Kumajawa[1]), Wiczkowski[2]) en vooral Rovighi[3]) behandelden de binding aan zwavelzuur, als z. g. aetherzwavelzuur; zij kwamen tot verschillende conclusies. Lawrow[4]) heeft in 't jaar 1900 nogmaals nagegaan, in welken vorm de antipyrine het lichaam langs de nieren verlaat; hij heeft voornamelijk de binding aan glucuronzuur onderzocht, terwijl hij die aan zwavelzuur heeft voorbijgegaan. Hij experimenteerde op honden, en het mocht hem gelukken deze glucuronzuurverbinding als kristallen uit de urine te isoleeren en de nadere eigenschappen ervan vast te stellen.

Naast den overgang in de urine heeft vooral de vraag naar de uitscheiding langs de zogklieren de aandacht getrokken, met het oog op eventueele intoxicatie van zuigelingen. Lewin[5]) vond in 1895 antipyrine in de moedermelk terug; zijn onderzoekingen zijn twee jaren later bevestigd door Fieux.[6]) Deze toonde bovendien aan, dat quantitatief de zogafscheiding niet veranderde en dat de samenstelling (behalve de hoeveelheid antipyrine) geen verandering onderging. Bongers[7]), die den overgang van verschillende

[1]) l. c.

[2]) Jos. Wiczkowski. Przeglad lekarski, 1885, No. 32—48. Ref. bij Umbach.

[3]) Rovighi. Zentralblatt f. klin. Med. No. 26, 1892, pg. 539.

[4]) D. Lawrow. Z. f. physiol. Chemie XXXII, pag. 111. Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 33, pg. 2344, 1900.

[5]) Lewin. Allgem. med. Centr. 1895, pg. 20.

[6]) Fieux. Revue intern. de méd. et de chir. prat. 1897, No. 18. Jahresber. f. Thierchemie 1897, pg. 230.

[7]) P. Bongers. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm. XXXV, pg. 415

geneesmiddelen, subcutaan of rectaal gegeven, in het maagsap aan een onderzoek onderwierp, kon ook antipyrine daarin terugvinden. Door LEWIN was dit reeds vermoed op grond van de maagbezwaren, die zoo nu en dan optreden als nevenverschijnselen na subcutane aanwending. KANDIDOFF [1]) die onafhankelijk deze proeven tegelijkertijd deed, kwam tot dezelfde conclusie.

Op grond van een ander, echter minder frequent nevenverschijnsel kwam Dr. P. E. Bos [2]) tot het vermoeden dat antipyrine in het speeksel zou overgaan. Een patient, wien antipyrine per clysma gegeven was, klaagde korten tijd later over een bitteren smaak in den mond. Bos maakte voor de eerste maal gebruik van de reactie van STEENSMA met paradimethylamidobenzaldehyde, en kon bij zijn proefdieren met speekselfistels de antipyrine steeds in het speeksel terugvinden.

De verdeeling der antipyrine over de verschillende organen heeft CIANZI [3]) nagegaan naar aanleiding van een onderzoek over de werking van antipyrine in het bloed en de verschillende weefsels; hij heeft de lever en de nierschors als verzamelplaats aangenomen.

De onderzoekingen over de verspreiding der antipyrine in het lichaam, en die over hare uitscheiding zijn dus betrekkelijk weinig in aantal en op zeer uit-

---

[1]) KANDIDOFF. Wratsch 1893, No. 13. (Ref. Wien. med. Presse 1893, No. 41).

[2]) P. E. Bos. Experimenteele onderzoekingen over speeksel en speekselafscheiding, Diss. Amst. 1906.

[3]) CIANZI. Giorn. int. d. scienze mediche No. 15. Ref. Jahresber. f. Thierchemie, Bd. 17, pg. 136.

eenloopende wijze geschied. Een stelselmatig onderzoek was dus zeker niet overbodig. Ik heb dit onderwerp dan ook ten deele daarom ter hand genomen, maar bovendien, omdat mij een nieuwe reactie ten dienste stond, die op experimenteel gebied nog weinig was gebruikt, en wier groote gevoeligheid mij in staat stelde de vroeger gevonden feiten te controleeren en zoo noodig aan te vullen.

Ik heb mijn waarnemingen verricht bij menschen, zoowel bij patienten als bij gezonden (mijzelf); voor zooverre dat noodzakelijk was, heb ik op dieren geexperimenteerd, nl. op honden en konijnen.

Doordien ik steeds dezelfde reactie bij al deze waarnemingen heb gebruikt, hoop ik dit onderwerp wat stelselmatiger te hebben behandeld dan tot dusverre was geschied. Ik kan echter niet nalaten erop te wijzen, dat op nog vele punten nadere onderzoekingen gewenscht zijn, doch dat gebrek aan tijd mij voorloopig verhinderd heeft te trachten de zoovele zich nog opdringende vragen te beantwoorden.

REACTIES OP ANTIPYRINE.

Om antipyrine aan te toonen kan men allereerst gebruik maken van haar kristalvorm (kleurlooze monokline kristalplaatjes), haar smeltpunt (113°) en haar oplosbaarheid in verschillende vloeistoffen. Verder kunnen chemische analysen haar bestanddeelen qualitatief en quantitatief vaststellen. De medicus is echter veelal aangewezen op zekere reacties, die antipyrine met verschillende stoffen aangaat, en die voor haar meer of minder karakteristiek zijn, en als zoodanig hebben zich van de eerste publicatie van KNORR af die met ijzerchloride en die met salpeterigzuur staande gehouden. Daarnaast heeft men tal van stoffen gevonden, voornamelijk alkaloïedreagentia, die met antipyrine een of andere gemakkelijk waarneembare reactie geven en die voor onderscheiding van andere antipyretica als exalgine, kairine, tolypyrine, pyramidon, etc. dienst gedaan hebben. In onderstaande lijst vindt men eenige reacties, die verschillende stoffen met antipyrine geven:

Reacties op antipyrine.

Platinachloride, geel neerslag opl. in de warmte [1], [3], [5].
Goudchloride, geel neerslag [1], bij koken goudafscheiding, grens 1 : 1500 [2].
Mercurichloride, wit neerslag opl. in de warmte [1], [2], [5].
Zinkchloride, wit neerslag [1].
Tinchloride (geconc. opl.), geelachtige verkleuring [1].
Calciumchloride, in de koude niets, in de warmte baksteenrood neerslag; vloeistof geel [1].
Chloorkalk, in neutr. opl. niets; met HCl in geconcentr. opl. geelwit neerslag [3].
Kaliumkwikjodide (Mayer, Tanret), bij zure reactie geelwit neerslag [1], [2], na eenigen tijd kleine gele kristallen [3].
Nessler's reagens, in zure opl., overvloedig geel neerslag [1].
Kaliumbismuthjodide (Dragendorff), bij zure reactie oranjerood neerslag, vloeistof ongekleurd [1], [2].
Kaliumcadmiumjodide (Marmé), bij zure reactie geelachtig wit neerslag [1], [2], grens 1 : 2000 [2].
Joodjoodkalium (Bouchardat), roodbruin neerslag in de warmte verdwijnend [1], [2], [3], (Kippenberg's reagens) grens 1:2000 [2], bij zure reactie 1:20.000, bij alcalische 1:600 [1].
Phosphorwolfraamzuur, wit neerslag [2].
Natriumphosphormolybdaat (de Vrij en Sonnenschein), bij zure reactie wit neerslag [1].
Tannine, wit neerslag [2], [3], in geconcentr. opl. lichtgele harsmassa [3].

Pikrinezuur (verzad. opl.), geel neerslag opl. in de warmte [1], [3], eerst amorph, later kristallijn, grens 1 : 4000 [1].

Esbach's reagens, geel neerslag, opl. in de warmte en in alcohol [4], [5].

Zwavelzuur met een spoor salpeterzuur (Erdman), in zure opl. groengele kleur [1].

Zwavelzuur met salpeterzuur, bij een alcohol. opl. roode kleur; na enkele druppels aqua dest. groen neerslag [6].

Verdund salpeterzuur, bij koken kersroode verkleuring; na toevoegen van ammoniak geel [7].

Zwavelzuur en ammoniumvanadaat (Mandelin), groene verkleuring [2].

Millon's reagens, in de koude wit neerslag, bij koken roode kleur [2]; in neutrale opl. wit neerslag in gele vloeistof; in de met HCl aangezuurde opl. geel neerslag in oranjeroode vloeistof [1].

Mercuronitraat (verzad. opl.), geel neerslag, bovenop een bloedroode vloeistof [1].

Joodwaterstofzuur, geel neerslag opl. in de warmte [1].

Chroomzuuranhydride, in de koude oranjegeel neerslag, opl. in de warmte [1].

Phosphorzuuranhydride, bij een opl. geen reactie; op antipyrine zelf bij verwarming ontwikkeling van aromatische dampen [1].

Kaliumcarbonaat, afscheiding van zwakgele olie [3].

Kaliumchloraat en zoutzuur, bij koken geelroode kleur, bij afkoeling kleine oliedruppeltjes van roode kleur, opl. in chloroform en aether [1].

Kaliumbichromaat, bij koken onveranderd, zelfs bij 1 : 100 [2]; met H_2SO_4 in de warmte reductie; vloeistof kleurt zich groen [1].

Kaliumpermanganaat, bij koken niet ontkleurd [2]); terstond gereduceerd in de koude [5]); in de warmte reductie [1]).

Kaliumferricyanide, bij koken donkergroene kleur op de wanden van het reageerbuisje; neerslag bij doorvallend licht ultramarijnblauw, bij opvallend blauwachtig groen [1]).

Natriumhypochloriet, in de koude niets; in de warmte gele verkleuring, geen neerslag [1]).

Natriumhypobromiet, in de koude wit neerslag; in de warmte geel [1]), [5]), afscheiding in de vloeistof van bruine druppeltjes, branderig van geur [1]).

Mangaandioxyde en verdund zwavelzuur, bij koken rose kleur, gedeeltelijk opl. in chloroform [1]).

Broomdampen, wit neerslag, aan de oppervlakte baksteenrood wordend [1]).

Broomwater, wit neerslag [2]); geel neerslag opl. in de warmte [1]).

Chloorgas, wit neerslag [1]).

1) Gay et Fortuné. Journ. de Pharm. et de Chimie 1888, T. XVII, pg. 594.

2) Paul Hoffmann. Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Thérap. Vol. VI, 1899, pg. 173.

3) Schweissinger. Arch. der Pharmaz. 1884, pg. 690.

4) Mercier. Journ. de Pharm. et de Chimie 1890, T. XXI, pg. 195.

5) Manseau. Les nouveaux Remèdes 1890, pg. 391.

6) Yacoubian. Journ. de Pharm. et de Chimie 1888, T. XVIII, pg. 152.

7) Van Itallie. Nederl. Tijdschr. v. Pharm. 1902, pg. 7.

Geen dezer stoffen geeft echter zulk een typische reactie, dat men daaruit alleen tot de aanwezigheid van antipyrine zou mogen concludeeren. Van meer belang dan de tot nu toe genoemde is de reactie met ijzerchloride, dat, zooals reeds door KNORR [1]) bij zijn eerste mededeeling werd vermeld, met antipyrine in waterige oplossing een purperroode kleur geeft, die dagen lang bijna onveranderd blijft bestaan, en dan slechts langzaam afneemt. De reactie wordt aldus uitgevoerd, dat men $FeCl_3$ druppelsgewijze aan de antipyrine-oplossing toevoegt, totdat de kleur in intensiteit niet meer toeneemt. Zij is het gevoeligst, wanneer de antipyrine-oplossing neutraal reageert; bij zure reactie is zij iets minder gevoelig, terwijl de roode kleur terstond verdwijnt bij toevoeging van een druppel geconcentreerd zwavelzuur, en in lichtgeel verandert.

Verwarming vóór de reactie heeft misschien een kleine kleursvermindering tengevolge; nooit wordt de reactie erdoor verhinderd. Verwarming na de reactie zou volgens STOKVIS [2]) de kleur doen verdwijnen, doch ik heb zulks nooit kunnen constateeren; het gelukte mij integendeel niet een noemenswaarde verandering der kleur door verwarming te voorschijn te roepen.

De roode kleur geeft volgens GAY en FORTUNÉ [3]) een verduistering van het spectrum aan den kant van het blauw en het violet. Ik kon deze waarneming bevestigen. De verduistering begint bij het oranje en loopt tot aan het einde van het spectrum; bij ver-

---

[1]) KNORR. Berichte d. deutschen chem. Gesellsch. XVII, pg. 549.
[2]) STOKVIS. Voordrachten over Geneesmiddelenleer III, pg. 347.
[3]) GAY et FORTUNÉ. l. c. pg. 599.

dunning trekt de grens dezer verduistering zich terug van het oranje en komt eerst het geel, bij verdere verdunning ook het groen vrij.

De gevoeligheid der reactie is groot, en wordt opgegeven 1 : 50.000 (Gay en Fortuné[1]) en 1 : 100.000 (Knorr[2]), Lewin[3]), doch ik zag bij deze opgaven niet vermeld, hoe dik de vloeistoflaag was, waarin bij de genoemde verdunningen de verkleuring nog waarneembaar was. Werkende met gewone reageerbuisjes, vond ik reeds bij 1 : 80.000 de reactie zeer dubieus; de beoordeeling geschiedde naast een contrôlebuisje, dat alleen aqua dest. en $FeCl_3$ bevatte. Het beste wordt de reactie waargenomen bij het zien loodrecht in het reageerbuisje.

Al is deze reactie bruikbaarder dan alle te voren genoemde, zoo kleven haar toch groote nadeelen aan bij de uitvoering in andere dan zuiver waterige oplossingen, terwijl bovendien het aantal stoffen, dat met ijzerchloride een verkleuring geeft, zéér groot is. Zoo vertoont elke urine met dit reagens een lichte verkleuring en er ontstaat steeds een neerslag van ijzerphosphaat, dat de beoordeeling der kleur belemmert, en dus eerst afgefiltreerd moet worden; om kleine hoeveelheden antipyrine in de urine aan te toonen is de methode dus niet zeer geschikt. Dat geldt ook voor het maagsap, waar men voor het opsporen van antipyrine dezelfde moeilijkheden heeft als bij de reactie van Uffelmann (zonder carbol) op melkzuur, en waar

---

[1]) Gay et Fortuné. l. c. pag. 599.

[2]) Knorr. l. c. pg. 2037.

[3]) Lewin. Eulenburg's Encyclopaedie I, pg. 594.

men de fouten slechts voorkomen kan door eerst de vloeistof met aether uit te trekken.

Behalve antipyrine geven nog vele andere geneesmiddelen kleurreacties met ijzerchloride, bijv. salicylzuur, phenacetine, tannine (hier ontstaat een gekleurd neerslag), pyramidon, thalline, e. a.

Wel is waar verschilt dikwijls de met deze stoffen ontstane verkleuring van die, welke met antipyrine tot stand komt, terwijl ook de tijd, gedurende welken de verkleuring blijft bestaan en het gedrag tegenover zuren veelal een ander is, maar dat neemt toch niet weg, dat deze omstandigheid zeer storend werkt bij de beoordeeling der reactie.

De andere reactie op antipyrine, die van even ouden datum als de vorige, zich daarnaast staande heeft gehouden, is die met salpeterigzuur, dat in verdunde waterige antipyrine-oplossingen een mooie smaragdgroene verkleuring geeft, terwijl het in zeer geconcentreerde oplossingen een afscheiding van groene kristallen van nitroso-antipyrine veroorzaakt.

De reactie kan men uitvoeren met salpeterzuur, dat met salpeterigzuur is verontreinigd, of wel met dit laatste zuur alleen; tegenwoordig doet men ze meestal met eene natriumnitrietoplossing bij zure reactie.

De groene kleur blijft dagen lang bestaan; bij verwarming wordt zij purperrood, evenals door een overmaat van rookend salpeterzuur, en dan scheidt zich op de warme vloeistof een purperen olie af, die in chloroform oplost. (Gay en Fortuné [1]), Schweissinger [2]).

---

[1]) Gay et Fortuné. l. c.

[2]) Schweissinger. l. c.

Ik heb de reactie met natriumnitriet en verschillende zuren gedaan, waarbij die met zwavelzuur het sterkst uitviel; de kleuren verschillen onderling iets. Zoo is de kleur met salpeterzuur en die met zoutzuur lichtgroen, die met zwavelzuur meer blauwgroen. Ik verrichtte de reactie in 5 cM³. eener 1 % waterige antipyrine-oplossing; van het zuur voegde ik 1 druppel toe, van de 2 % natriumnitrietoplossing 3 à 4 druppels; meer is niet noodig. Toevoeging van wat meer zuur maakte soms de reactie iets duidelijker. De groene kleur geeft in het spectrum een breede streep in het geelrood, die het duidelijkst is bij het gebruik van zwavelzuur en phosphorzuur, het minst duidelijk bij azijnzuur. Verwarming geeft niet bij alle den overgang in rood; meestal wordt in het begin der verwarming de kleur duidelijker groen, om later in geel of geelgroen te veranderen. Wanneer echter rookend salpeterzuur gebruikt wordt, ontstaat een prachtige roode verkleuring, die spectroscopisch een verduistering van het geel tot het violet geeft.

De gevoeligheid der reactie wordt door Knorr [1]) als 1 : 10.000, door Gay en Fortuné [2]) als 1 : 20.000 opgegeven; ik vond haar 1 : 50.000, d.w.z. $^1/_5$ mgr. in 10 cM³. aqua dest. is nog aantoonbaar. Ik deed de reactie met zwavelzuur van 10 % en een 2 % natriumnitrietoplossing. Zij bleek in zeer verdunde oplossingen dikwijls eerst na eenigen tijd tot stand te komen; plotseling valt de groene kleur op in een buisje, waarin men haar onmiddellijk na de toevoeging

---

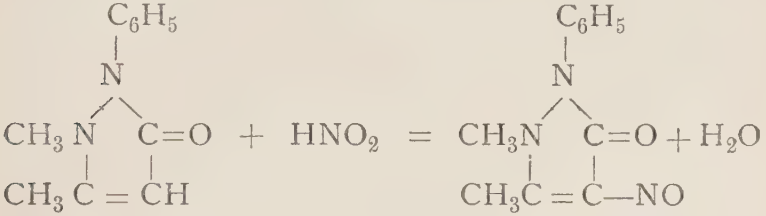
[1]) Knorr. l. c.

[2]) Gay et Fortuné. l. c.

van het salpeterigzuur niet had waargenomen, en waar men de reactie reeds als negatief had bestempeld.

De gevoeligheid is dus iets minder dan die der ijzerchloride-reactie; haar kleur is echter gemakkelijker te herkennen.

KNORR noemde deze reactie karakteristiek voor alle tertiaire chinizinen.



nitroso-antipyrine.

De reactie vindt plaats aan de CH groep, zooals blijkt uit het feit, dat verschillende lichamen, waarin CH door een andere groep is vervangen, een negatieve reactie met salpeterigzuur geven.

Zoo geeft b.v.: phenyltrimethylpyrazolon (CH in CCH_3 veranderd) geen nitrosoverbinding (KNORR[1]); broomantipyrine, waarin CH door CBr is vervangen, geeft ook de nitrosoreactie niet (BEILSTEIN[2]). Evenmin doet 4-oxyantipyrine zulks (CH door COH vervangen, (COHN[3]). Pyramidon, dat in plaats van CH de groep CN $(CH_3)_2$ bevat, geeft een afwijkende kleurreactie (blauwviolet).

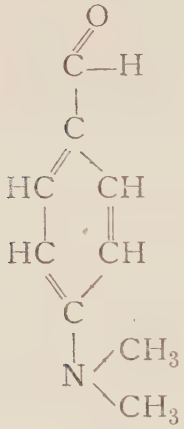
Over het verband tusschen deze reactie en die van STEENSMA, wat betreft de groep, waaraan de reactie

---

1) KNORR. Liebig's Annale der Chemie, Bd. 238.
2) BEILSTEIN. Bd. IV, pg. 510.
3) COHN. Pharm. Zentralhalle, 1898.

waarschijnlijk plaats grijpt, zal later nog worden gesproken.

De reactie op antipyrine, welke STEENSMA [1]) in 1906 vond en het volgend jaar publiceerde, heeft een veel grooter gevoeligheid dan de beide zooeven besprokene. Zij berust op het feit, dat antipyrine met paradimethylamidobenzaldehyde in alcoholische zoutzure oplossing bij verwarming een rood condensatieproduct levert.



paradimethylamidobenzaldehyde [2])

Zij wordt als volgt uitgevoerd:

Bij de oplossing van antipyrine of het antipyrinehoudend residu eener ingedampte vloeistof worden na bekoeling in een porseleinen schaaltje enkele cM³. van het volgende reagens gevoegd:

paradimethylamidobenzaldehyde 1 gr.
acid. hydrochlor. (25 %) 5 cM³.
alcohol absolut. ad 100 cM³.

---

[1]) STEENSMA. Pharmac. Weekbl. Sept. 1907.

[2]) Verkrijgbaar bij GEIGY, Anilinfabrik, Basel.

Dit mengsel wordt op het waterbad verwarmd; na korten tijd ontstaat een smalle, later zich verbreedende helderroode ring op eenigen afstand boven den vloeistofspiegel. Deze zich scherp afteekenende ring ligt meestal onder het niveau, waar het porseleinen schaaltje door den koperen ring gevat wordt. De alcoholische oplossing zelf blijft ongekleurd.

Wanneer de geheele vloeistof is ingedampt, blijft een helderroode vlek achter, die echter verschillend van kleur is, naarmate er meer of minder bijmengsels zijn, en die bij voortgezette verwarming in geelbruin overgaat en ten slotte verdwijnt. Bij kleine hoeveelheden antipyrine ontstaat alleen de roode ring en blijft de vlek achterwege. Om deze kleine hoeveelheden aan te toonen, moet men nog eenige voorzorgen voor het gelukken der reactie in acht nemen.

Wegens de vluchtigheid van het roode product is het gewenscht, de reactie in een zeer klein porseleinen schaaltje uit te voeren met steil opstaande randen, zoodat de ring zich gemakkelijk kan afzetten. Ik gebruikte daartoe schaaltjes van 5 cM. middellijn en 2 cM. hoog met bolronden bodem.

Verder passe men op de temperatuur niet te hoog te maken, daar anders door het koken van den alcohol de regelmatigheid van den ring verstoord en de beoordeeling der kleur bemoeilijkt wordt.

Een te kleine ring (bijv. 3 cM) om het porseleinen schaaltje, die dit dus met een klein segment omvat, kan de reactie storen. De oorzaak hiervan ligt in de slechts partieele verwarming van het reagens, doordat de vloeistofspiegel boven het niveau van den omvattenden koperen ring ligt. Ik kon dit als volgt aan-

toonen: een antipyrine-oplossing werd met enkele druppels reagens op een *kleine* opening verhit, totdat een duidelijke roode ring zich vormde. Nam ik nu in plaats van enkele druppels enkele cM³. reagens, dan bleef de reactie negatief, terwijl het schaaltje met dezelfde hoeveelheden reagens en antipyrine op een grooteren ring ($4^1/_2$ cM.) gebracht, een positieve reactie vertoonde.

Het reagens moet elken dag versch bereid worden, daar de oplossing zich op den duur ontleedt en groen van kleur wordt.

De concentratie van het p-dimethylamidobenzaldehyde behoeft men niet standvastig te nemen. Daar het reagens op zichzelf, zonder eenig bijmengsel, bij verdamping een licht groenen ring geeft, is het wenschelijk bij kleine hoeveelheden antipyrine de concentratie ervan geringer te maken, opdat niet de roode ring minder gemakkelijk zichtbaar worde. Bovendien moet men in die gevallen de antipyrine met weinig reagens vermengen.

Het roode reactieproduct laat zich gemakkelijk in alcohol oplossen met lichtrose kleur. Deze oplossing geeft spectroscopisch een breede streep in het groen en een smalle in het blauwgroen. Noch antipyrine, noch het reagens, noch het mengsel van antipyrine en reagens in de koude, geven absorptiestrepen in het spectrum. Dit kenmerk is echter niet gevoelig, maar alleen geschikt om de kleurstof nader te definieeren.

De reactie van Steensma op deze wijze uitgevoerd, geeft weinig kans op vergissingen, maar toch zijn er enkele stoffen, die met p-dimethylamidobenzaldehyde

---

1) Ehrlich. Med. Woche, April 1901. (Cit. Rohde).

kleurreacties geven, en die onder sommige omstandigheden (kliersecreten, lichaamsvochten) in aanmerking komen. Zoo publiceerde EHRLICH[1]) een reactie met p-dimethylamidobenzaldehyde in zoutzure oplossing, (waarom dit dikwijls het EHRLICH'sche aldehyde genoemd wordt), waarbij roodkleuring in elke normale urine optreedt, maar voornamelijk in die van patiënten lijdende aan typhus abdominalis, phthisis pulmon. chron., chronische enteritis en enkele andere ziekten (CLEMENS[1]); v. KOCZIKOWSKY[2]). Na een poging van PRÖSCHER[3]) om dit reactieproduct nader te definieeren als een glucosaminederivaat, vond O. NEUBAUER[4]) dat urobilinogeen deze reactie veroorzaakte. EHRLICH heeft oorspronkelijk naast de verkleuring van urine kleurreacties van zijn aldehyde aangegeven met phloroglucine, indol en phenylmethylpyrazolon, terwijl FR. MÜLLER[5]), O. NEUBAUER[4]) en A. SCHMIDT[6]) er mucine (na koken met kaliloog), acetylglucosamine, haemopyrrol, urobilinogeen en skatol aan toevoegden.

Van deze stoffen zijn het voornamelijk indol, skatol en urobilinogeen, die bij mijn onderzoek storend zouden kunnen werken in faeces en urine. De reactie van indol met het EHRLICH'sche aldehyde is uitgewerkt ter opsporing van indol in faeces (A. SCHMIDT[6]),

---

[1]) CLEMENS. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 71, 1901, pg. 168.

[2]) v. KOCZIKOWSKY. Berl. klin. Wochenschr. 1902, No. 43 en 44.

[3]) Dr. PRÖSCHER. Zeitschrift für physiol. Chemie, XXXI, pg. 520.

[4]) O. NEUBAUER. Sitzungsber. der Gesellsch. f. Morphologie und Physiologie in München 1903, H. II, pg. 32.

[5]) FR. MÜLLER. Zeitschr. f. Biologie, Bd. XLII, pg. 562.

[6]) A. SCHMIDT. Münch. med. Woch. 1903, pg. 74.

R. BAUMSTARK [1]), O. PLASKUDA [2]) en door M. EINHORN en R. HUEBNER [3]) voor quantitatieve bepaling geschikt gemaakt, terwijl STEENSMA [4]) haar voor de opsporing indol in bacteriëncultures heeft gebruikt, vooral ter onderscheiding van andere stoffen, die ook de nitroso-indolreactie geven.

Voor de differentieering der coli- en typhusbacillen-culturen gebruikte G. HAENEN [5]) deze reactie op indol, die een gevoeligheid van 1 : 400.000—1 : 500.000 zou hebben (volgens FR. ROSENFELD [6]).

Haemopyrrol tenslotte zou aanleiding tot vergissing kunnen geven door zijn nauwe verwantschap met de bloedkleurstof, het chlorophyl en de urobiline (zie bijv. JUL. SCHMIDT [7]), stoffen, die bij mijn onderzoek zoo nu en dan in aanmerking komen.

Van zeer groot belang is verder, dat eiwit eveneens kleurreacties met het reagens geven kan (O. NEUBAUER [8]), STEENSMA [9]), doch slechts in tegenwoordigheid van sterke zuren. Eiwit toch kon in het meerendeel der door mij onderzochte vloeistoffen voorkomen, en moest dus steeds zorgvuldig worden uitgesloten. ROHDE [10]) toonde aan, dat de roode kleur, die eiwit

[1]) R. BAUMSTARK. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 9, 1903, pg. 201.

[2]) O. PLASKUDA. Inaugural Diss. Bonn 1903.

[3]) M. EINHORN u. R. HUEBNER. Festschrift v. SALKOWSKI.

[4]) F. A. STEENSMA. Zentrbl. f. Bakt. I Abt. Origin. Bd. 41, No. 2.

[5]) G. HAENEN. Archiv. internation. de Pharmacodynamie et de Thérapie Vol XV, 1905, pg. 255.

[6]) FR. ROSENFELD. Beitr. z. chem. Phys. u. Path. 1904, Bd. 5, pg. 83—94.

[7]) JUL. SCHMIDT. Chemie des Pyrrols u. seiner Derivate, pg. 48—54.

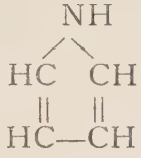
[8]) O. NEUBAUER, l. c.

[9]) F. A. STEENSMA. Zeitsch. f. physiol. Chem. Bd. 47, pg. 25.

[10]) ERWIN ROHDE. Zeitsch. f. physiol. Chem. Bd. 44, pg. 161.

geeft met het paradimethylamidobenzaldehyde, berust op de aanwezigheid der tryptophaangroep (indolaminopropionzuur of skatolaminoazijnzuur), waarop ook de andere aldehydereacties van eiwit berusten. Hij vond, dat van alle splitsingsproducten van eiwit alleen het tryptophaan dezelfde reactie gaf als het eiwit, en dat de in beide gevallen ontstane kleur hetzelfde spectrum bezit.

Al deze stoffen, welke de kleurreactie geven, hebben een ringvormige structuur, behalve acetylglucosamine (dat echter volgens NEUBAUER eerst in een pyrrolring zou overgaan), en de structuurformule van de meesten bevat evenals antipyrine den pyrrolring:



pyrrol.

Toch komen er pyrrolderivaten voor, o. a. α- en oxypyrrolidincarbonzuur, die volgens ROHDE deze reactie niet geven.

Van enkele der bovengenoemde lichamen — tryptophaan heb ik b.v. niet kunnen krijgen — heb ik nagegaan, hoe zij zich tegenover het p-dimethylamidobenzaldehyde gedragen, wanneer de reactie wordt uitgevoerd, zooals ik dat boven heb beschreven voor de antipyrine. Zooals uit de volgende tabel blijkt, bestaat er een vrij duidelijk verschil in kleur tusschen den condensatiering met antipyrine en dien met de meeste andere stoffen, alsmede waarschijnlijk een verschil in oplosbaarheid der verschillende kleuren, terwijl al deze reacties een buitengewoon groote gevoeligheid met elkaar gemeen hebben.

STOF	VERKLEURING VAN HET REAGENS	KLEUR VAN DEN CONDENSATIERING	SPECTRUM DER KLEURSTOF IN ALCOH. OPLOSSING
antipyrine	geen	rood	breede streep in het groen, smalle streep in het blauw-groen.
indol	lichtpaars	paarsviolet	breede streep, die het geel en het groen bedekt.
skatol	zéér licht blauw-groen	lichtblauw	streep op den overgang van rood en geel.
pyrrol	paarsrood	donkerviolet	lichte streep in het geel.
tryptophaan	?	?	breede wazige streep in het oranje, onduidelijke streep in het groen. [1]
phloroglucine	paarsrood, langzamerhand verbleekende	geel, later geelrose	verduistering van het violet en de helft van het blauw.
phenylmethyl-pyrazolon	licht bruingeel	baksteenrood (*niet* precies als van antipyrine)	verduistering van het blauw-groen af.
urobiline	roodviolet	violet met een bruinroode bijtint	breede intensieve streep in 't blauwgroen. [2]

[1] Volgens ROHDE (l. c.) en ABDERHALDEN, Lehrbuch d. physiol. Chemie, pg. 207, 1909, bij gewone uitvoering der reactie.

[2] Is waarschijnlijk de urobilinestreep.

Enkele dezer stoffen geven bij oplossing in zoutzuren alcohol en opvolgende verwarming een gekleurden ring, die zal bijdragen tot de vorming van den condensatiering; deze laatste is bij urobiline waarschijnlijk daarvan alleen afhankelijk.

Welke groep in het antipyrinemolecuul de reactie met paradimethylamidobenzaldehyde aangaat, is het beste uit te maken door vergelijking van de structuurformule van antipyrine eensdeels met die van na aan haar verwante stoffen, welke de reactie niet geven, anderdeels met die van stoffen, welke soortgelijke reacties wel geven.

De laatste lichamen nu hebben bijna alle een ring, waarin een N-atoom voorkomt; bovendien hebben zij allen een H-atoom, direct gebonden aan een C-atoom, dat in den ring is geplaatst. Tryptophaan, indol, skatol, phenylmethylpyrazolon, pyrrol en haemopyrrol komen hierin overeen; afwijkend zijn echter phloroglucine, waar het N-atoom en acetylglucosamine, waar de ringstructuur ontbreekt, terwijl histidine en α-pyrrolidincarbonzuur, die wèl een met indol enz. overeenkomstige formule hebben, volgens Rhode [1]) niet reageeren.

Wat het tryptophaan betreft, zoo vermoedt Rohde, dat de binding met het Ehrlich'sche aldehyde niet plaats grijpt aan de aminogroep. Hij concludeert dit uit het feit, dat hij met aminozuren, als glykokol, asparaginezuur en tyrosine het aldehyde niet tegenover tryptophaan kon verstoppen.

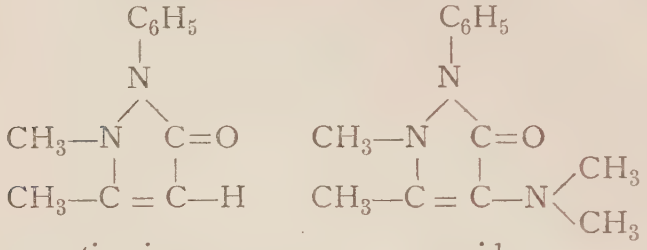
Verder is het bekend, dat de condensaties, die sommige pyrrolen met aromatische aldehyden geven, plaats grijpen aan een H-atoom, dat aan een C-atoom

---

[1]) Rohde. l. c.

van den pyrrolring direct verbonden is (JUL. SCHMIDT [1]). STEENSMA [2]) toonde aan, dat *pyramidon* of dimethylamido-antipyrine de reactie niet geeft.

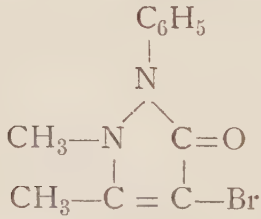
De formules naast elkaar vergelijkend van:



antipyrine en pyramidon

komt hij tot de veronderstelling, dat in de antipyrine de CH-groep de reactie bewerkstelligt, terwijl die groep in de pyramidon door de $N(CH_3)_2$ is verstopt.

Ik heb getracht nog enkele andere argumenten voor deze veronderstelling te vinden. Daartoe heb ik de reactie geprobeerd met *bromopyrine*, dat door MERCK in den handel gebracht wordt, en dat, zooals mij op navrage werd medegedeeld, uit zuivere monobroomantipyrine (BEILSTEIN IV, pg. 510) bestaat. Het Br-atoom is hier in plaats van H aan het C-atoom gebonden.



bromopyrine of monobroomantipyrine

---

[1]) SCHMIDT. l. c. pg. 42.

[2]) STEENSMA. Pharm. Weekbl. 7 Sept. 1907.

Bromopyrine gaf zeer duidelijk een lichtroserooden condensatiering. Ik heb toen om mogelijke verontreiniging met antipyrine uit te kunnen sluiten, de bromopyrine gewasschen met warm gedestilleerd water, waarin zij weinig oplosbaar is in tegenstelling met de antipyrine. Ook na deze behandeling bleef de reactie lichtrose. De kristallen, die ik uit een waterige oplossing verkreeg, deden hetzelfde, zoodat men deze positieve reactie niet aan verontreiniging zal kunnen wijten.

Jodopyrine, op dezelfde wijze behandeld, geeft eveneens een positieve reactie, doch nog veel rooder dan antipyrine; vergeleken met die van bromo- en jodopyrine staat de kleur van antipyrine in het midden. Het spectrum is van alle drie nagenoeg hetzelfde; jodopyrine geeft de sterkste verduistering. Zooals reeds vroeger is gezegd, grijpt de reactie met natriumnitriet in zure oplossing waarschijnlijk eveneens aan de CH groep aan. In geconcentreerde antipyrineoplossingen ontstaan na toevoeging van natriumnitriet en een zuur groene kristallen van *nitroso-antipyrine* (Beilstein). Ik heb deze afgefiltreerd, gewasschen met water, alcohol, aether en chloroform, en hen ten slotte uit een alcoholische oplossing omgekristalliseerd. Deze groene kristallen lossen in het reagens op en kleuren het sterk, waardoor de beoordeeling der kleur van den ring bemoeilijkt wordt. De ring is vuilbruingroen en later meer kastanjebruin, doch niet rood; spectroscopisch geeft hij een streep in het groen en verduistering van het blauw.

Hierbij blijkt dus in elk geval, dat de reactie door de NO-groep gewijzigd wordt, wat door Br. en J. slechts in geringe mate het geval is.

Of het de aldehydgroep van het paradimethylamidobenzaldehyde is, die de reactie met de vele bovengenoemde stoffen aangaat, kan men onderzoeken door de zoogenaamde verstopping met andere aldehyden.

De 4-oxyantipyrine, die volgens COHN [1]) geen reactie geeft met natriumnitriet, heb ik niet kunnen krijgen.

Bij deze methode, die iets aan Complementablenkung doet denken, wordt aan de te onderzoeken stof, vóórdat men deze met het paradimethylamidobenzaldehyde in aanraking brengt, een ander aldehyde toegevoegd, zoodat men de met aldehyden reageerende groep eerst verstopt, en daardoor de reactie met het EHRLICH'sche aldehyde doet mislukken.

EHRLICH [2]), PRÖSCHER [3]), NICOLAIER [4]) berichtten reeds, dat formaldehyde de urinereactie verhinderde. ROHDE kon met eiwit geen reactie krijgen, wanneer hij van te voren daaraan formaldehyde of aceetaldehyde in tegenwoordigheid van zoutzuur had toegevoegd.

Deze onderzoekingen brachten er mij toe te probeeren of aldehyden ook in staat zouden zijn de reactie met antipyrine te verhinderen. Ik gebruikte daarvoor ormaldehyde en acectaldehyde (aldehydum), die geen kleurreactie met antipyrine geven in zoutzuren alcohol, en evenmin met het reagens van STEENSMA.

Natuurlijk moet men om de eventueele reactiestoring

---

[1]) COHN. Pharmazeut. Zentralhalle, 1898, No. 51.
[2]) EHRLICH. l. c.
[3]) PRÖSCHER. l. c.
[4]) NICOLAIER. Zie bij PRÖSCHER l. c.

waar te nemen, kleine hoeveelheden antipyrine gebruiken, ten einde merkbare verschillen in intensiteit te verkrijgen. Verder moesten de voorwaarden zooveel mogelijk voor alle schaaltjes dezelfde zijn; de geheele proef geschiedde dan ook op één groot waterbad, bedekt met een koperen plaat met een groot aantal openingen, welks temperatuur niet te hoog mocht wezen, daar de aldehyden zeer vluchtig zijn. Nu werd gelijktijdig in een aantal porseleinen schaaltjes telkens $^1/_2$ cM^3. ingedampt van een antipyrine-oplossing in chloroform 1 : 10.000, zoodat dus elk schaaltje $^1/_{20}$ mgr. antipyrine bevatte.

Verder had ik voor deze proef het reagens van Steensma klaargemaakt en oplossingen van twee andere aldehyden in zoutzuren alcohol, nl. van 20 druppels aceetaldehyde en van 50 druppels formaline = 20 druppels formaldehyde in 10 cM^3. 5 % zoutzuren alcohol. Nu voegde ik bij een der schaaltjes (A) na afkoeling 2 cM^3. van de aceetaldehyde-oplossing, liet dit vervolgens gedurende een half uur bij kamertemperatuur staan onder gedeeltelijke afsluiting der lucht om de verdamping te belemmeren. Hetzelfde geschiedde in schaaltje B, met vervanging van aceetaldehyde door Steensma's reagens. Na afloop van het halve uur voegde ik bij A 2 cM^3. van het reagens van Steensma, bij B 2 cM^3. der aceetaldehyde-oplossing en verwarmde daarna op het waterbad. De bedoeling dezer proef was na te gaan of de aceetaldehyde de reageerende groep van het antipyrinemolecuul kon verstoppen (A) of het reagens van Steensma kon verdringen uit zijn verbinding (B). Om dit laatste nog nader te onderzoeken, voegde ik in schaaltje C,

dat overigens gelijk was aan B, de aceetaldehyde-oplossing pas toe na verwarming, toen reeds de roode condensatiering zichtbaar werd.

Met formaldehydeoplossing deed ik analoge proeven (E, F en G), terwijl ten overvloede D een gewone contrôle was van antipyrine met het reagens van STEENSMA, zonder verdere bijvoeging Ik herhaalde de proef eenige malen steeds met hetzelfde resultaat.

Uit deze proeven blijkt, dat van beide aldehyden een remmende werking uitgaat (B en F). De schaaltjes A en B vertoonden een dubieuze, om niet te zeggen negatieve reactie; bij kleinere dosis antipyrine ware zij waarschijnlijk negatief uitgevallen. Dat het aceetaldehyde en formaldehyde op zichzelf de reactie niet verhinderden, blijkt uit de gevallen C en G. Bij B en F is echter hun invloed niet te miskennen, en het schijnt dus, dat zij vóór de verwarming in staat zijn het reagens van STEENSMA uit zijn verbinding met antipyrine te verdrijven.

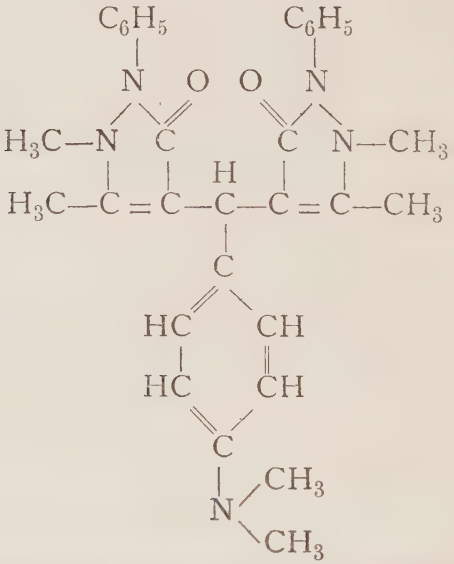
Dat bij E en F de reactie positief werd na langen tijd, heeft waarschijnlijk zijn grond in de groote vluchtigheid van het formaldehyde; door de verhoogde temperatuur werd het verdreven. Dit verklaart waarschijnlijk tevens de in 't algemeen geringere werking van het formaldehyde, vergeleken met die van het aceetaldehyde.

Ik meen uit deze proeven wel de conclusie te mogen trekken, dat antipyrine met het paradimethylamidobenzaldehyde een verbinding aangaat aan de aldehydegroep. Aan den anderen kant zal de reactie vermoedelijk aan de CH-groep van het antipyrinemolecule plaats grijpen, zooals STEENSMA veronderstelt.

	I	II	III	Uitslag der reactie van Steensma.
A.	$^1/_{20}$ mgr. antipyrine + 2 cM³. aceetaldehydoplossing. $^1/_2$ uur laten staan.	na $^1/_2$ uur inwerken 2 cM³. reagens van Steensma erbij.	verwarmd op het waterbad.	dubieus positief, geel met een lichtrose bijtint.
B.	$^1/_{20}$ mgr. antipyrine + 2 cM³. reagens van Steensma. $^1/_2$ uur laten staan.	na $^1/_2$ uur inwerken 2 cM³. aceetaldehydoplossing erbij.	verwarmd op het waterbad.	dubieus positief, geel met iets meer rose bijtint dan **A.**
C.	$^1/_{20}$ mgr. antipyrine + 2 cM³. reagens van Steensma. $^1/_2$ uur laten staan.	na $^1/_2$ uur inwerken verwarmd op het waterbad.	bij het ontstaan v. d. rooden ring 2 cM³. aceetaldehydoplossing erbij.	positief, niet zoo mooi rood als **D**, maar toch zéér duidelijk.
D.	$^1/_{20}$ mgr. antipyrine.	2 cM³. reagens van Steensma.	verwarmd.	positief, gelijk met **C** en **G** optredende.
E.	Als **A**, maar met 2 cM³. formaldehydoplossing.	als **A.**	als **A.**	positief, lichtrood, laat optredend.
F.	Als **B.**	als **B**, maar met 2 cM³. formaldehydoplossing.	als **B.**	positief, lichtrood, laat optredend.
G.	Als **C.**	als **C.**	als **C**, maar met formaldehydoplossing.	positief, gelijk aan **D.**

Benzaldehyde gaat met antipyrine eveneens een verbinding aan en wel als benzilideen *di*-antipyrine (KNORR [1]). Daarbij verbindt zich een H-atoom van elk der beide antipyrinemoleculen met de O van het benzaldehyde onder uittreding van water. Ook geven sommige pyrrolen met aromatische aldehyden dergelijke verbindingen (JUL. SCHMIDT [2]) onder uittreding van water.

Naar analogie daarvan zal de verbinding dus misschien wezen:



paradimethylamidobenzilideen-di-phenyldimethylpyrazolon.

Volgens STEENSMA [3]) geven in 't algemeen aromatische of heterocyclische aldehyden en minerale zuren

---

[1]) KNORR. LIEBIG's Annale der Chemie, Bd. 238.
[2]) SCHMIDT. l. c. pg. 42.
[3]) STEENSMA. Biochem. Zeitschr., Bd. 8, pg. 204.

met phenolen en met talrijke heterocyclische verbindingen, waarin de groep C = CH voorkomt, kleurreacties, die naar bovenstaande formule verloopen. De door mij gebruikte antipyrinereactie is dus slechts een bijzonder geval van een algemeenen regel.

Haar gevoeligheid is zoo groot, dat 0,001 mgr. er door kan worden aangetoond [1]), en overtreft dus verre die van de reacties met ijzerchloride en met natriumnitriet in zure oplossing.

En hoewel nu deze gevoeligheid groote voordeelen bezit, is zij in ander opzicht van eenig nadeel, omdat de kans op verspreiding van kleine hoeveelheden antipyrine bij een onderzoek als het mijne groot is, zoodat een bron van fouten uit verontreiniging zou kunnen ontstaan. Om deze te voorkomen heb ik het gebruikte glaswerk evenals de porseleinen schaaltjes telkens na de gewone schoonmaak eigenhandig met alcohol nagewasschen. Bovendien heb ik zorgvuldig opgepast, dat mijn handen niet werden verontreinigd met antipyrine. Te midden van de verschillende experimenten deed ik steeds contrôleproeven, waarbij alle handelingen als bij de gewone proeven werden verricht, behalve dat de antipyrine daarin ontbrak. *Geen enkele maal is zoo'n contrôleproef positief uitgevallen*, zoodat ik aan de bovenvermelde bron van fouten ben ontsnapt.

De reactie van Steensma is niet direct voor quantitatief werk geschikt. Toch heb ik haar een enkele maal voor quantitatieve bepalingen gebruikt, doch ik stel mij niet voor daarmede iets meer dan een schat-

---

[1]) Steensma. Pharm. Weekbl., 7 Sept. 1907.

ting te hebben bereikt. Zij werd dan aldus uitgevoerd, dat de verdunning van de te onderzoeken stof werd bepaald, waarbij deze een nog juist waarneembare positieve reactie gaf.

Naast het paradimethylamidobenzaldehyde heb ik nog twee andere aromatische aldehyden beproefd. ROHDE [1]) had bij zijn eiwitreactie aldehyden van de aliphatische reeks onbruikbaar voor kleurreacties gevonden. Ook ik kwam tot die conclusie bij de aldehydeverstopping. Van de aromatische onderzocht hij velen, doch hij vond voor een scherpe reactie naast het EHRLICH'sche aldehyde alleen vanilline en p-nitrobenzaldehyde bruikbaar.

Vanilline in een zoutzure alcoholische oplossing van de sterkte als het reagens van STEENSMA geeft met antipyrine een oranjegelen ring, die niet tot een vlek ingedampt kan worden, daar hij zéér spoedig verdwijnt. Het reagens zelf geeft geen gekleurden ring bij verwarming op het waterbad; een spectrum van deze oranjegele stof heb ik niet kunnen krijgen.

Paranitrobenzaldehyde op dezelfde wijze opgelost, geeft met antipyrine geen gekleurden condensatiering.

Naast deze qualitatieve reacties op antipyrine bestaan er nog methoden om haar quantitatief te bepalen. F. SCHAAK [2]) heeft een colorimetrische methode gevolgd, berustend op de groene kleur van nitrosoantipyrine; hij gebruikte natriumnitriet en zwavelzuur. MANSEAU [3]) heeft de antipyrine quantitatief trachten

---

[1]) RHODE. l. c.

[2]) F. SCHAAK. Pharmaz. Zentralh., H. 35, pg. 635.

[3]) MANSEAU. Chem. Zentralbl. 1889, Bd. II, pg. 562.

te bepalen met Jodium. Ook KIPPENBERGER [1]) werkte daarvoor een methode uit. SCHUIJTEN [2]) titreerde de antipyrine met een waterige oplossing, die ongeveer 2,54 gr. J. per Liter bevatte; er vormt zich in een verdunde waterige antipyrine-oplossing joodphenyldimethylpyrazolon, waarbij zich volgens hem 1 mol. J. met 1 mol. antipyrine verbindt. Voegt men nu bij de te onderzoeken vloeistof druppelsgewijze de waterige oplossing van bovengenoemde sterkte, dan treedt geelkleuring op. Blijft deze duidelijk bestaan, vergeleken met een contrôle met gewoon water, dan is alle antipyrine gebonden aan Jodium. Het antipyrinegehalte berekent men, zooals hij opgeeft, door de hoeveelheid verbruikt Jodium met 1.45 te vermenigvuldigen. Stijfsel als indicator raadt hij niet aan.

Ook heeft men (LEMAIRE [3]) de antipyrine door pikrinezuur neergeslagen en hiermede de hoeveelheid bepaald. Deze methode is later uitgewerkt voor de bepaling van pyramidon (ASTRUC en PÉGURIER [4]), en voor die van pyramidon en antipyrine naast elkaar (PÉGURIER [5]).

---

[1]) KIPPENBERGER. Chem. Zentralbl. 1897, Bd. II, pg. 484.

[2]) SCHUIJTEN. Chem. Zeitung 19, pg. 1786. (Ref. Zeitschr. f. analyt. Chemie, Bd. 36, pg. 326).

[3]) LEMAIRE. Ann. de Chim. anal. appl. 9, pg. 433.

[4]) ASTRUC et PÉGURIER. Ann. de Chim. analyt. appl. 10, pg. 302. (Ref. Chem. Zentralbl., 1905, Bd. II, pg. 927).

[5]) PÉGURIER. Ann. de Chim. analyt. appl. 10, pg. 392—393. (Ref. Chem. Zentrbl. 1905, Bd. II, pg. 1554).

HET OPSPOREN VAN ANTIPYRINE IN LICHAAMSVOCHTEN.

Voor het opsporen van antipyrine in lichaamsvochten heb ik mij voornamelijk van de boven besproken reactie van STEENSMA bediend, omdat de beoordeeling daarvan een vrij gemakkelijke is, en de grootere gevoeligheid tegenover de andere reacties aanzienlijke voordeelen bezit.

Daar zij tengevolge van de aanwezigheid van andere stoffen niet direct op de lichaamsvochten kon worden toegepast, was ik verplicht de antipyrine te extraheeren door uitschudden met verschillende vloeistoffen. Ik heb daarbij niet bepaalde methoden als van STAS-OTTO, DRAGENDORFF of KIPPENBERGER gevolgd, maar naar gelang van de omstandigheden gehandeld en gebruik gemaakt van de verschillende stoffen, waarin antipyrine gemakkelijk oplost.

Zeer goed lost antipyrine op in water, alcohol, chloroform en amylalcohol, moeilijk in aether, benzol, toluol en ligroïne, terwijl zij bijna onoplosbaar is in benzine en petroleumaether.

1 gewichtsdeel antipyrine is oplosbaar in:

	gewichtsdeelen
water	1.2 [1])
water (warm)	0.5 [2])
amylalcohol	1. - [2])
alcohol 80 %	1. - [2])
alcohol 90 %	1.3 [1])
alcohol absolutus	2. - [2])
chloroform	1.5 [2])
benzol	10. - [3])
aether	54. - [1])

Meestal heb ik als uitschudvloeistof chloroform gebruikt, omdat antipyrine daarin zeer goed oplost, en dat tevens het groote voordeel bezit zich bijzonder slecht met waterige vloeistoffen te mengen. Te heftig schudden moet men echter vermijden, daar anders de chloroform, vooral met urine en met eiwit- of galhoudende vochten emulsies geeft, die moeilijk weer in haar componenten zijn te scheiden.

De chloroform werd in den scheitrechter van de oorspronkelijke vloeistof gescheiden en gefiltreerd tot volkomen helderheid, die soms eerst werd verkregen met dubbele, en van te voren met chloroform doordrenkte filters; daarna werd zij op het waterbad ingedampt, eerst in wijdere, en ten slotte in zeer kleine porseleinen schaaltjes, waarin dan met het residu de reactie van STEENSMA werd uitgevoerd.

---

[1]) Pharmacopoea Nederl. Ed. IV.

[2]) GAY et FORTUNÉ. Sur les caractères de l'antipyrine. Journ. de Pharm. et de Chimie, T. 17, pg. 594.

[3]) Pharm. Produkte MEISTER, LUCIUS en BRÜNING, Höchst a/M. 1903.

Het is van voordeel de lichaamsvochten zoo versch mogelijk te onderzoeken. Rotting ontleedt de antipyrine waarschijnlijk niet, zooals reeds BLUMENBACH [1]) heeft aangetoond [2]); in overeenstemming daarmee heb ik herhaaldelijk in eenige dagen oude vloeistoffen, die reeds begonnen te rotten, de antipyrine gemakkelijk kunnen terugvinden. Toch is het, met het oog op de vorming van stoffen, die de beoordeeling van de reactie van STEENSMA kunnen beïnvloeden (bijv. indol of skatol), gewenscht de vloeistoffen versch of goed geconserveerd te onderzoeken. Vooral bij eiwithoudende vloeistoffen bijv. uit de pleuraholte afkomstige vochten heb ik er meermalen last van gehad, dat rottingsproducten zich vormden, die de reactie belemmerden; waardoor deze stoornis precies ontstaat, is mij niet bekend.

Antipyrine heeft licht antiseptische eigenschappen, die echter in de concentratie, waarin de stof in de lichaamsvochten voorkomt, van geen beteekenis zijn; SAWADOWSKI [3]) o. a. geeft op, dat de antipyrine in een concentratie van 2 % de rotting en gisting tegengaat, en dat zij die verhindert bij 4—5 %.

Dit zijn hoeveelheden, die bij mijn proeven nooit voorkwamen.

A. *Opsporen in het bloed.*

Wanneer ik kleine hoeveelheden bloed noodig had, werd het b.v. een konijn ontnomen uit een der oorvenen; grootere hoeveelheden tapte ik af uit de bloot-

---

[1]) BLUMENBACH. Pharm. Zeitschr. f. Rusland, 1886.

[2]) GAY et FORTUNÉ. l. c. pg. 600.

[3]) SAWADOWSKI. Zentralbl. f. d. med. Wiss., 1888, pg. 147.

gelegde a. carotis. Als extractievloeistof werd allereerst alcohol van 96 % geprobeerd, waarin het bloed direct werd opgevangen. Na filtratie werd de doorgeloopen vloeistof op het waterbad ingedampt, en het residu verder met chloroform geëxtraheerd. Deze methode leverde niet zulke goede resultaten op als directe uitschudding met chloroform.

Daartoe wordt het bloed door kloppen met glazen staven gedefibrineerd. Vervolgens met chloroform in aanraking gebracht, pakt het tot een breiachtige massa samen (de haemoglobine coaguleert) en omdat hierdoor misschien antipyrine opgesloten zou kunnen blijven, en niet zou kunnen worden geëxtraheerd, heb ik getracht door verdunning dit bezwaar weg te nemen. Na verdunning laat de vloeistof zich beter uitschudden; zij blijft vloeibaarder, en er bestaat meer kans de antipyrine volkomen uit te trekken. Ik verdunde met een gelijke hoeveelheid gedestilleerd water, tengevolge waarvan de erythrocyten dadelijk hun kleurstof los lieten, en het bloed lakkleurig werd.

Wanneer men van hetzelfde dier op hetzelfde oogenblik twee gelijke hoeveelheden bloed neemt en men verdunt de eene, de andere niet, dan kan men de voordeelen van de eene methode boven de andere aldus nagaan. De verdunde en de onverdunde vloeistof werden met chloroform uitgeschud, beide extracten werden op gelijk volume gebracht, en steeds werden gelijke deelen van beide met elkander vergeleken ten opzichte van de antipyrinereactie. Nu vond ik, dat gelijke deelen van beide zich steeds gelijk gedroegen, en dat de eene methode niet beter is dan de andere. Bovendien bleek, dat het vernietigen der erythrocyten

zonder invloed is op de hoeveelheid antipyrine, die zich laat uitschudden; dit is van belang met 't oog op later te vermelden feiten.

Meestal werden slechts 5 cM³. bloed onderzocht, d.w.z. 100 druppels uit eene oorvene; het chloroformresidu biedt dan geen bezwaren voor de reactie aan. Worden grootere hoeveelheden bloed met chloroform uitgeschud, dan bevat het residu echter een aanmerkelijke hoeveelheid lipoïede stoffen, die het lichtgeel kleuren. Men kan deze verwijderen door ze in petroleumaether op te lossen, waarin een weinig antipyrine; het overige residu wordt in veel water opgenomen, en petroleumaether en water worden goed geschud in een scheitrechter. Na scheiding wordt het water verdampt en met dit nieuwe residu de reactie uitgevoerd.

Normaal bloed geeft een negatieve reactie. De gevoeligheid is vrij groot; $^1/_5$ mgr. antipyrine kan men zéér duidelijk in 5 cM³. bloed terug vinden. De grens der reactie ligt echter lager.

B. *Opsporen in de urine.*

De gebruikelijke methode heeft van den beginne af hierin bestaan, dat men eenige druppels ijzerchloride aan de urine toevoegt, totdat de kleur niet meer in intensiteit toeneemt; bij aanwezigheid van antipyrine wordt de urine purperrood (Müller [1]), Umbach [2]). Door het ijzerchloride ontstaat echter een neerslag van phosphaten, dat eerst afgefiltreerd moet worden

---

[1]) Müller. l. c.

[2]) Umbach. l. c.

alvorens de kleur te herkennen is. Verder heeft men met de eigen kleur der urine rekening te houden, en bovendien met het feit, dat elke normale urine reeds eenige verkleuring geeft met $FeCl_3$. Ontkleuring met loodacetaat kan hier niet toegepast worden, omdat ijzerchloride met acetaten een soortgelijke kleur als met antipyrine geeft. Ontkleuring met dierlijke kool heb ik beproefd, maar bleek mij evenmin bruikbaar, omdat deze antipyrine tegenhoudt, wanneer de urine ermee gekookt wordt. MERCIER [1]) klaarde de urine met loodnitraat (1 : 20); het met ijzerchloride ontstane neerslag van loodchloride liet hij na heftig schudden bezinken, en de bovenstaande vloeistof gebruikte hij voor de kleurbepaling.

Ook heeft men de urine na aanzuren met aether uitgetrokken (waarin antipyrine echter weinig oplosbaar is); na verdamping van den aether blijft een stof over, die met $FeCl_3$ een bruine kleur geeft. Volgens NEUBAUER en VOGEL [2]) schudt men de aangezuurde urine eerst met petroleumaether, en na oververzadigen met ammoniak, met chloroform (of amylalcohol of benzol); deze vloeistof verdampt men weer (methode van BLUMENBACH [3]).

Het aantal stoffen, dat met $FeCl_3$ een kleurreactie geeft, is zoo talrijk, dat vergissingen zoowel als stoornissen gemakkelijk kunnen voorkomen. Het meest

---

[1]) MERCIER. De l'antipyrine dans l'urine, Journal de Pharmac. et de Chimie, XXI, 1890, pg. 195.

[2]) NEUBAUER und VOGEL. Anleitung zur Analyse des Harns, 1898, pg. 615.

[3]) BLUMENBACH. Pharm. Zeitschr. f. Russland, 1886, pg. 408.

bekend is de reactie op diaceetzuur, waarbij een bordeauxroode kleur optreedt. Daarnaast geven echter vele lichamen, die als toevallige bestanddeelen in urine kunnen voorkomen, met ijzerchloride verwante kleuren; de beschrijving van deze kleuren verschilt echter aanmerkelijk bij de verschillende auteurs. Onder die toevallige urinebestanddeelen heeft men salicylzuur, salol en betol (roodviolet), thalline (purperrood), kairine (bruinrood), phenacetine (roodbruin), tannine (zwartgroen), pyramidon (blauwviolet), tolypyrine (bruinrood), salipyrine (donkervioletrood), rhodaanzouten (roodbruin), acetaten (roodbruin), enz. enz. Men kan hierover nadere opgaven vinden in de leerboeken van Sahli [1]) en Von Jaksch [2]), en bij Bräutigam [3]) en Kobert [4]).

Zooals reeds vroeger is vermeld, onderscheiden zich de reactieproducten van de genoemde stoffen met ijzerchloride behalve door hun kleur ook ten opzichte van hun gedrag tegenover zuren en verwarming en den tijd, gedurende welken zij blijven bestaan. De purperroode antipyrinekleur blijft dagenlang bijna onveranderd; zij verdwijnt niet door verwarming (Alexander [5]), wèl door toevoeging van een weinig geconcentreerd zwavelzuur.

Behalve het zoo juist besprokene, bezit de reactie met ijzerchloride nog het nadeel, dat haar gevoeligheid

---

[1]) Sahli. Lehrb. d. klin. Untersuchungsmethoden.

[2]) Von Jaksch. Klinische Diagnostik.

[3]) Bräutigam. Nachweis von Arzneimitteln im Harne, Pharm. Zentralhalle, 1893, pg. 383.

[4]) Kobert. Lehrbuch der Intoxikationen, 1902, Bd. I, pg. 140.

[5]) Alexander. Breslauer ärtzliche Zeitschr., 1884, 11.

niet zeer groot is, en dat zij niet scherp is. Ik heb zelf herhaaldelijk 500 mgr. antipyrine ingenomen; *nooit* viel daarna deze reactie positief uit, terwijl die van STEENSMA zéér duidelijk en sterk was.

Wanneer men in 10 cM³. normale urine 1 mgr. antipyrine oplost, kan men nog juist een zéér geringe verandering van kleur constateeren, die men echter alleen als positieve reactie kan herkennen, als men ter vergelijking dezelfde urine zonder antipyrine met $Fe\ Cl_3$ behandelt. Daar nu bij het opsporen van antipyrine aan deze contrôle wel nooit voldaan zal kunnen worden, is deze gevoeligheid practisch ook zonder beteekenis. Zonder contrôlevergelijking kan men de reactie eerst dan overtuigend positief noemen als 10 cM³. urine 10 mgr. antipyrine bevatten, dat is dus 1 : 1000.

Met meer succes heb ik voor het opsporen van kleine hoeveelheden antipyrine de reactie van STEENSMA gebruikt, waarvoor enkele cM³. menschenurine met veel chloroform worden uitgeschud (bijv. 5 cM³. urine met 40 à 50 cM³. chloroform). Daar urine en chloroform tezamen een moeilijk te scheiden emulsie kunnen vormen, moet te heftig schudden worden vermeden. Anders kan men nog den raad van OBERMAYER [1]) volgen, dien hij geeft voor de proef van JAFFÉ-STOKVIS, en eerst aan de urine $^1/_5$ volume 20 % neutraal loodacetaat toevoegen. In het filtraat is de emulgeerende stof verwijderd (NEUBAUER en VOGEL). Ik behoefde hiertoe echter nooit mijn toevlucht te nemen, daar voor het uittrekken der antipyrine zoo hevig schudden

---

[1]) OBERMAYER. Wien. klin. Woch., 9, 1890.

onnoodig is. De chloroform wordt op de boven beschreven wijze behandeld en de reactie verloopt ongestoord. Moet men echter bij zeer geringe concentratie der antipyrine grootere hoeveelheden urine nemen, dan heeft men last van een grijsbruinen ring, die niet afhankelijk is van een of andere bijzondere stof in de antipyrine-urine, zooals blijkt uit de contrôleproeven met normale menschenurine.

Op verschillende manieren heb ik getracht dezen ring tot verdwijning te brengen. Het ontkleuren der urine met loodacetaat hielp daarvoor niet, evenmin het koken met dierlijke kool, die wel de antipyrine in tegenstelling met de storende stof bleek tegen te houden. Uitschudden der urine met stoffen, waarin antipyrine weinig oplost (n.l. petroleumaether, benzol, aether en ligroïne) vóór de extractie met chloroform voerden evenmin tot het gewenschte doel. Ik heb mij afgevraagd welke stoffen uit de urine dezen ring konden veroorzaken, en het oog op de oplosbaarheid van urobiline en urobilinogeen in chloroform, heb ik het eerst aan deze stoffen gedacht. Daarbij komt, dat A. Rovighi[1]) vermeerderde urobilineafscheiding gevonden heeft bij gezonden na het gebruik van antipyrine: bij febriciteerende patienten neemt de urobilinurie daarna af, wat hij verklaart door de daling der koorts, die een oorzaak voor het erythrocytenverval is. Viglezio[2]) komt tot hetzelfde resultaat. Ik heb daarom getracht de urine vóór het uitschudden met chloroform van de urobiline te bevrijden, en

---

[1]) Rovighi. Zentralbl. f. klin. Med. No. 26, 1892, pg. 539.
[2]) Viglezio. Zie bij Rovighi.

daartoe verzadiging met ammoniumsulfaat na toevoeging van wat zwavelzuur beproefd (Méhy), en ook het schudden met verdunden ammoniak en natriumcarbonaat; geen van beide methoden gaf bevredigende resultaten. Beter slaagde ik met sterke alcalische reactie der urine, waarbij urobiline in chloroform veel minder oplosbaar is dan bij zure.

Als men normale menschenurine met 6 % ac. acet. aanzuurt, vervolgens met chloroform uitschudt, en het extract indampt, dan krijgt men een rossigbruin getint residu, dat met het reagens van Steensma een roodbruinen ring geeft met verkleuring van het reagens. Vervangt men het azijnzuur door kaliloog, en behandelt men de urine overigens op dezelfde wijze, dan krijgt men een bijna ongekleurd residu, dat met het reagens van Steensma een lichtgeelgroenen ring geeft. Deze laatste methode was voor mijn onderzoek goed bruikbaar en van deze heb ik mij dus bediend.

Ook in de urine van honden en konijnen komen stoffen voor, die de beoordeeling der reactie storen, terwijl bij de laatste dieren bovendien de urine haast altijd met faeces is gemengd, en dan voor mijn doel onbruikbaar is. Ik moest daarom steeds met door katheteriseering verkregen urine werken; om de afscheiding langs de piswegen nauwkeurig na te gaan, heb ik rammelaars gekatheteriseerd en daarna de blaas gespoeld. Door de groote gevoeligheid der reactie was deze verdunning geen belemmering voor het aantoonen van antipyrine.

De gevoeligheid der reactie bepaalde ik door een gemakkelijk afweegbare hoeveelheid antipyrine in mijn eigen normale urine op te lossen. 10 cM³. daarvan

werden uitgeschud, de gefiltreerde chloroform werd op een bepaald volume gebracht, en nu werden afdalende fracties hiervan onderzocht, tot de reactie negatief uitviel. Deze methode is gevoeliger dan het uitschudden van zeer kleine hoeveelheden urine.

In een hoeveelheid van 400 cM³. urine werd 50 mgr. antipyrine opgelost, 10 cM³. hiervan uitgeschud met chloroform en deze laatste op een volume van 50 cM³. gebracht. De 200 verkregen oplossing van antipyrine in chloroform werd verder met chloroform verdund en nu gelukte het de onderste grens van de reactie bij $^1/_{500}$ van het oorspronkelijke volume te vinden, d.w.z. dat op deze manier $^1/_{400}$ mgr. antipyrine nog een waarneembare verkleuring geeft. Waarschijnlijk ligt de grens iets lager, daar men met de chloroform natuurlijk niet alle antipyrine uit de urine heeft geëxtraheerd. Deze proef deed ik bij normale, licht zure reactie der urine. Dit heb ik herhaald met dezelfde hoeveelheden antipyrine en urine, doch nadat vóór het uitschudden 5 druppels 10 % kaliloog waren toegevoegd. Alle omstandigheden waren overigens dezelfde, maar tusschen de twee proeven verliepen enkele weken. De uitkomst was nu, dat de onderste grens der reactie misschien nog iets lager dan $^1/_{400}$ van het oorspronkelijke volume lag; bij $^1/_{1000}$ ervan was echter het resultaat beslist negatief. De grens zal hier ongeveer bij $^1/_{500}$ mgr. antipyrine gelegen hebben.

Op deze wijze kan de reactie van Steensma eenigszins voor quantitatief onderzoek worden ingericht. Alhoewel zij geen nauwkeurige bepaling toelaat en slechts een methode van schatting blijft, zijn haar betrouwbaarheid en bruikbaarheid vrij groot, indien

men slechts zorg draagt contrôleproeven met urine, waarin een afgewogen hoeveelheid antipyrine is opgelost, onder precies dezelfde voorwaarden te verrichten. Het uitschudden met chloroform uit een waterige vloeistof (welke beide vochten niet veel verschillen in oplossend vermogen tegenover antipyrine, zie pg. 39) levert nooit de geheele hoeveelheid antipyrine; slechts door systematisch dezelfde verhoudingen van tijd en hoeveelheid te nemen, kan men de resultaten vergelijken.

Ik deed dergelijke proeven dan ook zooveel mogelijk vergelijkenderwijze, d.w.z. naast de reactie de contrôlereactie op hetzelfde waterbad.

C. *Opsporen in het speeksel.*

Dr. P. E. Bos [1]), die voor eenige jaren onderzoekingen deed over speeksel en speekselafscheiding, gebruikte reeds op aanraden van STEENSMA de reactie met paradimethylamidobenzaldehyde. Als extractievloeistof bleek hem chloroform de beste.

Ik heb mij van dezelfde methode bediend, en daarbij geen stoffen gevonden, die storend werken. Normaal speeksel geeft een negatieve reactie; na het gebruik van antipyrine kon ik deze stof steeds erin aantoonen.

Het speeksel verschafte ik mij door een met aether gedrenkt watje eenigen tijd in den mond te houden; door het hoofd voorover te buigen en de onderlip om te keeren, kan men zeer helder en zuiver speeksel verkrijgen.

---

[1]) P. E. Bos. Experimenteele onderzoekingen over speeksel en speekselafscheiding. Dissert. 1906, Amsterdam.

IJzerchloride geeft met het in speeksel aanwezige rhodaankalium bij zure reactie een bloedroode verkleuring en is dus onbruikbaar voor het aantoonen van antipyrine.

D. *Opsporen in het maagsap.*

Antipyrine is hierin reeds vroeger gevonden door Bongers [1]) en wel met behulp van ijzerchloride en van salpeterigzuur in den ingedampten maaginhoud. Reeds bij de bespreking der $FeCl_3$-reactie is erop gewezen, welke groote bron van fouten bij maaginhoud haar aankleven; daarvoor komen nl. in aanmerking dezelfde stoffen, die de reactie op melkzuur direct in den maaginhoud als zoodanig kunnen storen, of de beoordeeling ervan bemoeilijken (rhodaanverbindingen, suikers, peptonen etc. etc.) zie de leerboeken van Sahli [2]) en von Jaksch [3]); Penzoldt [4]), Ewald [5]).

Ik onderzocht den maaginhoud, die een uur na het proefontbijt van Ewald werd uitgeheveld, terwijl den patient een uur voor het proefontbijt 500 mgr. antipyrine per rectum werd toegediend. Deze werd gefiltreerd en daarna op het waterbad tot een klein volume ingedampt; meestal was deze verhooging der concentratie niet noodig, en kon na de filtratie direct met chloroform worden geëxtraheerd. Beter beviel mij nog voor het onderzoek het water, waarmede de maag vóór het

[1]) Bongers. Arch. f. experiment. Path. und Pharm. Bd. XXXV, pg. 415.

[2]) Sahli. Lehrb. d. klin. Untersuchungsmethoden, pg. 398.

[3]) Von Jaksch. Klin. Diagnostik, pg. 220.

[4]) Penzoldt. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 53, pg. 221.

[5]) Ewald. Klinik der Verdauungskrankheiten, 1888, Bd. 2, pg. 27.

proefontbijt werd gespoeld; ook gebruikte ik spoelwater na het proefontbijt, en kreeg op die manier andere bijproducten in minder concentratie. De antipyrine laat zich zeer gemakkelijk op deze wijze terugvinden.

De inhoud van de konijnenmaag bevat steeds chlorophyl wegens het plantaardige voedsel; de chloroform neemt veel van die kleurstof op, en het residu is absoluut onbruikbaar voor de reactie van STEENSMA. Om nu uit dit residu het chlorophyl te verwijderen kan men het met een weinig petroleumaether of ligroïne behandelen, de rest in water opnemen en vervolgens petroleumaether en water tezamen in den scheitrechter schudden. Het water wordt gescheiden, gefiltreerd en ingedampt; de reactie verloopt dan ongestoord.

Bladgroente, gemalen en geëxtraheerd met chloroform geeft zelfs na tweemaal die bewerking te hebben ondergaan, nog steeds een flauw groen gekleurd ringetje.

E. *Opsporen in de gal.*

De gal werd voornamelijk onderzocht bij honden met een galblaasfistel, waaruit heldere bruine gal te voorschijn kwam.

Hierin met ijzerchloride antipyrine aan te toonen is onmogelijk; er ontstaat door toevoeging van $FeCl_3$ een praecipitaat, en bovendien is elke kleurbeoordeeling in de zelf zoo sterk gekleurde gal ten eenenmale ondoenlijk.

PRÉVOST en BINET [1]) zochten met dit reagens de antipyrine terug door behandeling van het chloroform-

[1]) PRÉVOST et BINET. Revue méd. de la Suisse romande 1888, pg. 249.

extract, na wasschen met water; hun resultaat was dan ook negatief.

Ik heb ook de gal met chloroform geëxtraheerd. Vooral moet men hierbij heftig schudden vermijden, daar er zich zéér gemakkelijk een emulsie vormt, die zich bijna niet laat scheiden.

Galkleurstoffen gaan echter in de chloroform over, en wel in de eerste plaats de bilirubine, die vooral bij verwarming er goed in oplost; biliverdine schijnt minder oplosbaar te zijn. Daar deze storend werken, moesten zij worden verwijderd, wat ik probeerde door een neerslag in de gal op te wekken volgens de methode van HUPPERT-SALKOWSKI (met natriumcarbonaat en calciumchloride); na filtratie bleek niet alle galkleurstof, zooals noodzakelijk was, te zijn verwijderd. De methode van NAKAYAMA (met baryumchloride en kaliloog) voerde evenmin tot het gewenschte doel, noch met affiltreeren, noch met centrifugeeren.

Ik heb daarom gebruik gemaakt van de eigenschap van bilirubine, bij alcalische reactie in chloroform niet oplosbaar te zijn. Eerst werd de gal met chloroform uitgetrokken; deze werd met door kaliloog zwak alcalisch gemaakt water heftig geschud; dan gaat daarin de bilirubine geheel over, terwijl de antipyrine in de chloroform blijft. De reactie van STEENSMA verloopt, op de gewone wijze uitgevoerd, dan ongestoord. Normale gal geeft een negatieve reactie, een lichtgroenen ring.

De gevoeligheid der reactie bepaalde ik door geringe hoeveelheden antipyrine aan normale hondengal toe te voegen; de kleinste hoeveelheid, die ik kon aantoonen, was $^1/_{50}$ mgr. in 5 cM^3. gal, dus 1 : 250,000.

F. *Opsporen in de faeces.*

Aan het onderzoek der faeces op antipyrine zijn eenige moeilijkheden verbonden, die ten deele door normale, steeds voorkomende bestanddeelen worden veroorzaakt, ten deele door toevallige bestanddeelen, afhankelijk van de samenstelling van het gebruikte voedsel. Het ligt voor de hand, dat bezwaren worden opgeleverd door de kleur der faeces, die van verschillende stoffen afhankelijk kan zijn. De galkleurstoffen zelf dragen niet tot de kleurvorming bij, althans niet bij gezonde volwassen personen, wèl daarentegen de stercobiline, die in het onderste gedeelte van het darmkanaal door reductie uit bilirubine ontstaat, en die identisch is met de urobiline uit de urine. Hiernaast komt ook het chromogeen in geringe hoeveelheid voor, en zeker dragen nog andere stoffen tot de kleuring der faeces bij. [1])

Verder komen in normale faeces indol en skatol voor; zij ontstaan door rotting in den darm uit eiwit en veroorzaken den eigenaardigen reuk der faeces. Evenals urobilinogeen en urobiline [2]) geven beide reeds in zeer geringe concentratie een intensief gekleurden condensatiering met het reagens van Steensma; bovendien zijn zij alle vier zeer oplosbaar in chloroform, die voor antipyrine een zoo bijzonder bruikbare extractievloeistof is. Behalve deze in de faeces van normale volwassenen voorkomende stoffen zijn het de van het voedsel afhankelijke stoffen, die ons kunnen hinderen; algemeene regels zijn daaromtrent niet te

---

[1]) Steensma. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1907, I, pg. 273.

[2]) Zie pg. 26 en 27.

geven, doch gelukkig is hun invloed gering. Voor de door chlorophyl veroorzaakte bezwaren zij verwezen naar wat ik daaromtrent heb gezegd bij den maaginhoud. Eiwitachtige lichamen of splitsingsproducten daarvan zijn in chloroform niet oplosbaar en geven dus geen moeilijkheden.

Als men de faeces in een mortier fijnwrijft, ze met chloroform uittrekt en de zoo verkregen, zeer troebele vloeistof filtreert en indampt, dan is het residu absoluut onbruikbaar, en laat zich ook op geene wijze voor de reactie geschikt maken.

Ik heb daarom een anderen weg moeten inslaan, en ben ten slotte met de volgende methode geslaagd.

De faeces worden met een spatel eenigszins fijngewreven en met water gemengd. Deze massa wordt op een groote porseleinen schaal boven de vlam gekookt en nu en dan omgeroerd, zoo noodig onder toevoeging van water. Dit wordt ongeveer 1 uur voortgezet, en op deze wijze worden waarschijnlijk voor een groot deel indol en ook skatol verwijderd, doordat zij met waterdamp vluchtig zijn, terwijl urobiline in water niet gemakkelijk oplost. Aan de kokende vloeistof wordt aldus de faecaalstank ontnomen. De vloeistof wordt nu afgeschonken, gecoleerd en gefiltreerd door vouwfilters. Het donker gekleurde filtraat is niet helder te krijgen; het wordt tot een kleiner volume ingedampt, en men kan nu met aether nog de laatste resten indol en skatol oplossen. Deze donkere waterige oplossing wordt met chloroform uitgeschud; toevoeging van wat kaliloog is gunstig, omdat men dan minder kleurstof in de extractievloeistof krijgt; klaring van de waterige oplossing, bijv. met natriumcarbonaat

en calciumchloride geeft geen betere resultaten. De chloroform wordt weer ingedampt en de reactie verloopt ongestoord.

Normale faeces op deze wijze behandeld geven een vuilbruinen ring.

G. *Opsporen in het zog.*

De tot dusver gebruikte methode was die met ijzerchloride (Lewin[1]), Fieux[2]), welke hier al even onzekere resultaten oplevert als in andere vloeistoffen. Pinzani[3]) onderzocht dit echter met de reactie met salpeterigzuur, en kreeg hiermede goede uitkomsten.

Het opsporen van antipyrine in het zog gelukte mij zeer gemakkelijk. Daartoe wordt met een klein zuigapparaat een geringe hoeveelheid zog uit de borsten ontnomen, waaruit antipyrine zich met chloroform gemakkelijk laat extraheeren. Van vetachtige lichamen heeft men betrekkelijk weinig last; bij het onderzoek van grootere hoeveelheden melk zou men eerst het vet met aether kunnen onttrekken na toevoeging van natronloog. Normale vrouwenmelk zonder antipyrine geeft met het reagens van Steensma een lichtgroenen ring.

De gevoeligheid van de reactie met paradimethylamidobenzaldehyde is in het zog zeer groot, en ongeveer gelijk aan die in de urine; ik heb die niet in vrouwen-, doch in koemelk bepaald.

---

[1]) Lewin. Allgem. med. Zentr. 1895, pg. 20.

[2]) Fieux. Rev. intern. de Méd. et de Chir. prat. 1897, N°. 18. (Ref. Jahresber. f. Thierchemie 1897. pg. 230).

[3]) Pinzani. Esper. cliniche e chimiche. Annali di Chimica, 1890, pg. 81.

H. *Opsporen in het zweet.*

Het zweet, dat ik voor mijn onderzoek noodig had, werd in verbandgaas opgevangen, dat ik gewoonlijk ingedroogd ter onderzoeking kreeg. De stukken gaas werden dan met water doordrenkt, dat de antipyrine eraan onttrok, en dat na indamping tot klein volume met chloroform werd geschud. De verdere behandelingswijze was dezelfde als boven. De gazen direct met chloroform te extraheeren geeft niet zulke goede resultaten; er treedt dan een storende bruine ring op, alhoewel slechts in geringe mate. Antipyrine heb ik met deze methode terug kunnen vinden.

I. *Opsporen in punctievloeistoffen.*

In punctievloeistoffen, zoowel normale als pathologische (lumbaalvocht, pleura-, ascites-, hydrocele-, oedeemvocht etc.), kon antipyrine na gebruik zeer gemakkelijk aangetoond worden. Meestal waren reeds enkele cM^3. vocht voldoende om de reactie van STEENSMA met positief resultaat uit te voeren. Het eenige lichaam, dat bij *versche* punctievloeistoffen in aanmerking kwam voor vergissing of storing, was het eiwit; in *rottende* eiwithoudende vloeistoffen zijn echter verschillende niet nauwkeurig bekende omzettingsproducten, die de beoordeeling der reactie bemoeilijken, zooals vroeger reeds is medegedeeld.

Door het uitschudden met chloroform veroorzaakte het eiwit, dat daarin onoplosbaar is, mij verder geen moeilijkheden. Groote zorg werd daarbij besteed aan het helder filtreeren van het chloroformextract, wat door middel van dubbele filters, die tevoren met chloroform waren bevochtigd, gemakkelijk werd ver-

kregen. Vóór het indampen werd de chloroform steeds op haar helderheid onderzocht.

Voor contrôle werden punctievloeistoffen zonder antipyrine op dezelfde wijze behandeld als hier is beschreven; het resultaat was dan steeds negatief.

J. *Opsporen in het vruchtwater.*

Hetzelfde, dat hierboven is gezegd over de punctievloeistoffen, geldt ook voor het vruchtwater. Met chloroform kan men de antipyrine daaruit extraheeren en haar dan gemakkelijk aantoonen.

Storende stoffen heb ik niet ontmoet.

HET OPSPOREN VAN ANTIPYRINE IN DE ORGANEN.

Het opsporen van antipyrine in organen werd door mij eenige malen gedaan bij konijnen. Om zooveel mogelijk te vermijden, dat de antipyrine uit het bloed, dat in de organen na den dood nog aanwezig is, de reactie positief zou doen uitvallen, heb ik de dieren gedood door verbloeding uit de a. carotis. Het mag daarbij wel lang niet gelukken al het bloed uit het lichaam te verwijderen, maar ten deele worden de organen bloedeloos verkregen; bovendien heb ik met de mogelijkheid rekening gehouden, dat nog bloed was achter gebleven, zooals later bij de bespreking van de verspreiding van antipyrine in het lichaam zal blijken.

Bij de sectie werd verontreiniging met achtergebleven bloed zooveel mogelijk vermeden door afbinding der groote vaten; zoo noodig werden de organen goed met water afgespoeld. Voor zoover de organen niet versch onderzocht konden worden, werden zij op ijs geconserveerd; alle organen werden gewogen en afzonderlijk bewaard. Vóór de extractie met een of andere vloeistof werden zij door snijden, wrijven of malen in den vleeschmolen fijn verdeeld.

A. *Opsporen in de lever.*

De gal werd direct na de sectie van de lever door punctie en daarop volgende uitwassching van de galblaas verwijderd, daar het mij was gebleken, dat de antipyrine voor een gedeelte langs de gal wordt afgescheiden. Deze kleine hoeveelheid gal werd apart onderzocht op de vroeger beschreven manier.

Allereerst probeerde ik de antipyrine aan de lever te onttrekken met chloroform en het extract op de gewone wijze te behandelen. Dit voerde echter tot geen vertrouwbaar resultaat, daar normale konijnenlever een breeden, intensief bruinrooden ring geeft bij de reactie met paradimethylamidobenzaldehyde.

Na verschillende pogingen om dezen zoo storenden ring te verwijderen, werd ten slotte de volgende methode gevonden, die bruikbare resultaten opleverde. De gemalen lever werd met alcohol 95 % geëxtraheerd door koking gedurende een half uur in een kolf met terugvloeikoeler. Het bruine, troebele, alcoholische extract, dat nog gedurende eenige uren met de lever in aanraking bleef, werd afgeschonken, gefiltreerd en ingedampt.

Het donkerbruine residu werd daarop in een mortier met wat water tot een fijne emulsie gewreven, waaraan magnesiumsulfaat en loodacetaat werden toegevoegd, zoodat een dik neerslag in de vloeistof werd opgewekt met de bedoeling om de kleurstoffen te verwijderen. Het neerslag van loodsulfaat houdt vele storende stoffen tegen; het filtraat is helder en bijna ongekleurd en wordt nu tot kleiner volume ingedampt en daarna herhaaldelijk met chloroform uitgeschud, die daarbij helder en ongekleurd blijft. Antipyrine werd in het

chloroformresidu gemakkelijk aangetoond met het reagens van STEENSMA.

De lever van dieren, die geen antipyrine hebben gebruikt, geeft met deze methode een grijzen, vrijwel ongekleurden ring.

B. *Opsporen in de hersenen.*

Na openbeitelen van den schedel in de mediaanlijn en daarop volgende verwijdering van het schedeldak, werden de hersenen weggenomen, waarbij de medulla oblongata zoo laag mogelijk werd doorsneden. Zij werden fijngewreven en op een platte schaal gedroogd bij ongeveer 70° C. om ze gedeeltelijk van het water (± 80%) te bevrijden. De gedroogde massa werd daarna met chloroform samengewreven, gedurende eenige oogenblikken tot het kookpunt van chloroform (± 60° C.) verwarmd, en bleef er vervolgens een paar dagen mee in aanraking bij kamertemperatuur. De chloroform werd helder afgefiltreerd en ingedampt, waarbij een vrij belangrijk, sterk geel gekleurd residu achterbleef, dat de reactie op antipyrine onmogelijk zou maken, en dat waarschijnlijk vele lipoïde stoffen bevatte. Het gelukte dit residu bijna geheel op te lossen in petroleumaether (waarin antipyrine zoo goed als onoplosbaar is); de rest werd met water dikwijls nagespoeld en met den petroleumaether in den scheitrechter geschud. Om de verhouding voor het terugvinden der antipyrine zoo gunstig mogelijk te maken werd daarbij de petroleumaether in geringe hoeveelheid, het water daarentegen in overmaat genomen. Na schudding werden de vloeistoffen gescheiden, het water ingedampt, en het residu, dat een

gering bruin bijtintje vertoonde, voor de reactie gebruikt.

Voor de schatting der hoeveelheid antipyrine werd het residu echter weer in chloroform opgenomen en op bepaald volume gebracht; met deelen van deze chloroform werd dan de reactie uitgevoerd.

Het ruggemerg, dat na openbeiteling der wervelkolom voor een deel werd weggenomen, heb ik op dezelfde wijze als de hersenen bewerkt; het leverde dezelfde moeilijkheden op. Het chloroformresidu was ook hier gemakkelijk oplosbaar in petroleumaether, en kon zoo bruikbaar worden gemaakt.

Normale konijnenhersenen en ruggemerg geven een negatieve reactie.

C. *Opsporen in andere organen.*

De overige organen, die nog op antipyrine werden onderzocht, boden alle ongeveer dezelfde verhoudingen en moeilijkheden aan; ik zal hen daarom gezamenlijk behandelen. Voor onderzoek kwamen in aanmerking de spieren, het hart en de longen, de milt, de nieren, de bijnieren, het pancreas en het geheele maagdarmkanaal met zijn inhoud.

De spieren werden fijngemalen, in de droogstoof bij 70° C. gedroogd, en vervolgens met chloroform uitgetrokken. De andere organen, behalve het maagdarmkanaal voor het meerendeel bij het onderzoek reeds iets ingedroogd, werden fijngesneden en eveneens met chloroform geëxtraheerd, en wel gedurende eenige dagen, nadat ik bij den aanvang de temperatuur op het kookpunt van chloroform had gebracht

Al deze organen hadden dit gemeen, dat het chloro-

formresidu bij verwarming op het waterbad een dikvloeibare, bruine, olieachtige stof werd, die een zéér doordringenden geur verspreidde, die voor alle genoemde organen dezelfde was. Bij uitvoering der antipyrinereactie ontstond een bruine ring, die den rooden antipyrinering geheel op den achtergrond drong, zooals bleek uit de latere behandeling. Ook hier werd door middel van opnemen in een weinig petroleumaether en veel aqua dest., en het daaropvolgende uitschudden van den petroleumaether het gewenschte resultaat bereikt.

Het maagdarmkanaal, dat in zijn verschillende gedeelten werd onderzocht, moest natuurlijk behandeld worden, zooals dat reeds boven beschreven is voor zijn inhoud. Bij de behandeling van de maag, die bij konijnen steeds gevuld is en veel chlorophylhoudend voedsel bevat, moest daarmede rekening worden gehouden, evenals zulks bij het opsporen in den maaginhoud het geval is. In het darmkanaal moest de behandeling gericht worden op den faecalen inhoud, die zoo gemakkelijk een bron voor vergissingen kan opleveren. De behandeling daarvan valt dan ook samen met die van het opsporen van antipyrine in de faeces.

LOTGEVALLEN VAN ANTIPYRINE IN HET LICHAAM.

I. Langs welke wegen wordt antipyrine afgescheiden?

Wanneer antipyrine in het lichaam wordt ingevoerd, hetzij per os, hetzij rectaal, subcutaan of intraveneus, wordt het na eenigen tijd langs verschillende wegen geëlimineerd. Deze uitscheiding geschiedt door bijna alle klieren, doch niet door alle in dezelfde mate. Om dit nauwkeurig na te gaan, heb ik de verschillende secreten en excreten van het organisme onderzocht op de aanwezigheid van antipyrine, en voor zoover dit mogelijk was, eenigszins de hoeveelheid geschat, die langs een bepaalden weg wordt verwijderd.

De afscheiding is, in het algemeen gesproken, zeer afhankelijk van de wijze, waarop de antipyrine in het lichaam wordt ingebracht. Waar plotseling de concentratie in het bloed zeer groot wordt, zooals bij een intraveneuze injectie, is het niet te verwonderen, dat de uitscheiding langs alle wegen snel plaats vindt. Bij subcutane aanwending of toediening per os of per rectum zijn de verhoudingen natuurlijk geheel anders, daar hier resorptie aan de aanwezigheid in het bloed vooraf moet gaan.

Voor het onderzoek op antipyrine kwamen verschillende kliersecreten in aanmerking. Ik heb daarvan onderzocht de *urine*, het *speeksel*, het *maagsap*, de *gal*, de *faeces* met de *secreten der darmklieren*, het *zog* en het *zweet*.

Het *pancreassap* heb ik tot mijn grooten spijt niet apart kunnen verkrijgen. Een poging werd gedaan bij een hond een fistel van de alvleeschklier aan te leggen, doch het dier succombeerde na eenige dagen; ik heb dus het pancreassap niet dan in combinatie met andere secreten van het maagdarmkanaal kunnen onderzoeken. Dat de secretie langs dezen weg waarschijnlijk niet zeer groot is, zal blijken uit het later te vermelden onderzoek van den dunnen darm.

A. *Urine.*

Het terugvinden van antipyrine in urine is reeds van zeer ouden datum. Zooals vroeger vermeld is, bestaan daarover reeds publicaties, vóórdat bekend was, welke stof antipyrine eigenlijk is. Sinds dien is in tal van kleinere geschriften, die over een of andere eigenschap van antipyrine handelen, aangetoond, dat zij in de urine overgaat.

Wat echter de nadere bijzonderheden dezer afscheiding langs de nieren betreft, hierover vindt men zeer verschillende, elkaar tegensprekende opgaven; eenige hiervan zal ik laten volgen. SCHWEISSINGER [1]) toonde 1 uur na het gebruik van 1 gram antipyrine deze stof in de urine aan; na 24 uur viel de reactie negatief uit. Bij langer gebruik van enkele grammen per

---

[1]) SCHWEISSINGER. Arch. der Pharmaz. 1884, pg. 690—691.

dag bleef de reactie echter soms nog 48 uur na het ophouden der toediening positief, maar deze duur wisselde individueel zeer sterk. Bij een man, die eenige weken aaneen 3 gram antipyrine per dag had gebruikt, bestond 4 dagen, nadat met de toediening was opgehouden, nog een positieve reactie met ijzerchloride. SCHWEISSINGER vond verder, dat de kleur der urine gewoonlijk na antipyrinegebruik iets donkerder is dan normaal, zooals dat later soms ook door anderen is gezien.

MENDEL [1]) vond eveneens reeds na 1 uur de antipyrine terug in de urine van menschen na het gebruik van 1 gram.

SAWADOWSKI [2]) toonde aan, dat bij honden de afscheiding in de urine veel sneller gaat. Bij toediening per os vond hij daarin na 18—20 minuten de antipyrine, terwijl bij subcutane injectie de reactie reeds na 8—10 minuten optrad.

Bij honden, die eenigen tijd antipyrine hadden gekregen, vond MUNEO KUMAJAWA [3]), dat de ijzerchloridereactie onmiddellijk na het ophouden der toediening duidelijk afnam en eerst na drie dagen volkomen verdwenen was.

PERRET en GIVRE [4]) publiceerden enkele jaren later hunne onderzoekingen bij menschen. De uitscheiding begint ongeveer drie kwartier tot 1 uur na het gebruik, en wel gelijktijdig bij grijsaards, volwassenen en kinderen. De duur der uitscheiding is echter volgens

---

[1]) MENDEL. Therapeut. Monatshefte, 1887, pg. 259

[2]) SAWADOWSKI. Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1888, pg. 145.

[3]) MUNEO KUMAJAWA. Virchow's Archiv, Bd. CXIII, pg. 192.

[4]) PERRET et GIVRE. Lyon médic. 1891, No. 23. (Ref. Wien. med. Woch. 1892, No. 22).

hem van den leeftijd afhankelijk; bij het kind is zij het snelst geëindigd; daarop volgt de volwassene, terwijl de ouderen van dagen de antipyrine slechts langzaam elimineeren. De hoeveelheid is onverschillig voor het tijdstip, waarop de uitscheiding begint; de duur wordt er echter wel door bepaald, en is aanmerkelijk langer voor groote dan voor kleine doses.

Déléarde [1]) zag na aanwending van antipyrine de diurese verminderen. Na 24 uur constateerde hij nog uitscheiding van het middel, terwijl het begin daarvan soms pas na eenige uren aantoonbaar was.

Main en Lemanski [2]) gingen de resorptie van geneesmiddelen bij verschillende wijze van aanwending na; zij vonden voor antipyrine, dat deze reeds na 40 minuten in de urine na toediening per os, en na 30 minuten bij toediening per rectum wordt uitgescheiden.

Ik zelf heb over de uitscheiding langs de nieren eenige proeven gedaan.

De urine van normale menschen en patiënten werd op gewone wijze verkregen; die van honden door het opvangen uit een apart voor dit doel geconstrueerd hok, waarin zij waren opgesloten. Konijnen leverden, in hun hok opgesloten, steeds urine, die vermengd was met faeces en dus onzuivere resultaten gaf; slechts door katheteriseeren van mannelijke konijnen kon urine worden verkregen, die zich voor mijn doel liet gebruiken en onderzoeken.

---

[1]) Déléarde. Arch. de Méd. expérim. 4, pg. 786 (Ref. Jahresb. d. gesammt. Medizin, Bd. XXXII, 1898).

[2]) Main und Lemanski. Apoth. Zeit. — Pharm. Post, 1893. (Ref. Zentralbl. f. d. gesammte Therapie, 1893, pg. 629).

De beste resultaten kreeg ik soms nog door het spoelen van de ledige blaas der konijnen, omdat het anders moeilijk is de uitscheiding in korte intervallen na te gaan, daar de urinesecretie daarvoor te geringe hoeveelheden oplevert.

Zoowel bij konijnen en honden als bij menschen, (zieke en gezonde), gaat antipyrine als zoodanig in de urine over, wat met de reactie van STEENSMA gemakkelijk kan worden aangetoond. De ijzerchloride-reactie viel meestal negatief uit bij de menschen-urine, terwijl zij in de urine van konijnen en honden, waar relatief grootere doses werden toegediend, positief was.

Bij konijnen, wien ik per os 100 mgr. antipyrine in een 1 % oplossing in 0.85 % NaCl. toediende met de maagsonde, werd alle 5 minuten de blaas geledigd of zoo noodig gespoeld met gewoon duinwater. De eerste antipyrine kon ik na 20 minuten met zekerheid terugvinden; na 24 uur was de reactie dubieus. Indien er toen nog antipyrine werd afgescheiden, moet dit, met het oog op de groote gevoeligheid der reactie, wel een zeer geringe hoeveelheid zijn geweest.

Werd een gelijke dosis in een der oorvenen geïnjicieerd, dan kwam de afscheiding, op dezelfde wijze onderzocht, veel sneller. Binnen de eerste 5 minuten werd reeds antipyrine in de geloosde urine teruggevonden; na 24 uur was de reactie negatief.

De uitscheiding bij subcutane inspuiting van 10 cM³. eener 1 % antipyrine-oplossing in physiologische zoutsolutie staat tusschen deze beide in; de reactie viel positief uit in het blaasspoelsel van 10—15 minuten

na de injectie en nam daarop in den eersten tijd alle 5 minuten in intensiteit toe.

Na rectale applicatie van 100 mgr. antipyrine in physiologische zoutsolutie was zij na 15 minuten in de blaas terug te vinden. Van het langzaam ingebrachte clysma ging echter steeds iets verloren. Verontreiniging kon worden uitgesloten, doordien de spoelsels na 5 en na 10 min. een negatieve, die na 20 en 25 minuten een positieve reactie gaven.

Het resultaat was dus, dat de antipyrine kon worden aangetoond:

bij intraveneuze toediening	binnen	5	minuten,
bij subcutane	„	na 10—15	„
bij rectale	„	na 15—20	„
bij orale	„	na 20—25	„

Bij normale menschen begint de uitscheiding na het gebruik van 500 mgr. reeds spoedig, zooals ik door proeven op mijzelf heb kunnen aantoonen, waarbij de urine elke 5 minuten werd opgevangen. De dosis antipyrine nam ik 's morgens direct na het ontbijt; bij het innemen werd water nagedronken, terwijl te voren was geürineerd. Ik vond nu de antipyrine eerst na 20 minuten overtuigend in 10 cM³. der urine terug. De urine heb ik vervolgens gedurende enkele dagen op antipyrine onderzocht en vond deze nog in de hoeveelheid, die tusschen 48 en 52 uur na het innemen werd geloosd, maar ik kon haar niet meer aantoonen in die van 52—60 uur. De diurese was deze drie dagen normaal: den eersten dag ongeveer 1500 cM³., den tweeden dag 1200 cM³., den derden dag 1650 cM³.

De hoeveelheid, die na 48 uur wordt afgescheiden, is zéér gering; meestentijds geeft zelfs de urine dan geen positieve reactie meer, zooals ik verschillende malen kon vaststellen. Het nemen van viermaal daags $^1/_2$ gr. antipyrine maakte bij normale diurese den duur der uitscheiding, bij een patiente, niet langer dan 48 uur. Bij mijzelf bleef de reactie in 10 cM^3. urine tot ongeveer 70 uur positief, toen ik tweemaal 1 gram antipyrine met 1 uur tusschenruimte had genomen.

Dergelijke waarnemingen over den aanvang der uitscheiding langs de nieren deed ik bij een man (38 jaar) met een strictura urethrae. Deze patient, die gewend was gedurende langen tijd een bougie in de urethra te hebben, werd gekatheteriseerd en daarna de blaas gespoeld. Na een gift van 500 mgr. antipyrine per os met 2 glazen water werd de blaas elke 5 minuten geledigd en gespoeld met 50 cM^3. boorwater. In het spoelvocht na 5 en na 10 minuten was niets terug te vinden; in dat van 15 minuten kon ik antipyrine aantoonen, nadat ik de geheele hoeveelheid spoelvloeistof tot een klein volume had ingedampt. Op deze wijze gelukte het dus de antipyrine vijf minuten eerder aan te toonen dan bij het onderzoek van urine zelf. De reactie nam toe in intensiteit na 20 en 25 minuten. Dezen zelfden patient gaf ik 500 mgr. antipyrine, opgelost in een kleine hoeveelheid lauwwarme physiologische zoutsolutie (ongeveer $1^1/_2$ glycerinespuitje) per rectum, één uur, nadat hij ontlasting had gehad. In de ingedampte spoelvloeistof was nu de reactie na 15 min. negatief; eerst na 25 min. was de antipyrine terug te vinden.

Een herhaling van het onderzoek na toediening

per os leverde hetzelfde resultaat op. Een tweede maal bij de rectale toediening was echter na 35 minuten in de urine nog geen antipyrine terug te vinden. De defaecatie had toen 's morgens, 6 uur te voren plaats gehad; misschien dat de wisselende opname in het rectum afhankelijk van den vullingstoestand is.

Na subcutane injectie onderzocht ik de uitscheiding bij den mensch niet, daar deze wijze van applicatie bekend is als een vrij pijnlijke, en dikwijls locaal ontsteking schijnt op te wekken. Toevoeging van cocaïne verandert aan de pijnlijkheid slechts weinig. De intraveneuze inspuiting kwam bij den mensch natuurlijk niet in aanmerking.

Wat de hoeveelheid betreft, die aldus langs de nieren wordt afgescheiden, hierover heb ik schattingen gedaan bij mijzelf. Deze voeren tot het resultaat, dat slechts een gedeelte der ingebrachte hoeveelheid als vrije antipyrine, d. i. als antipyrine, die de reactie met paradimethylamidobenzaldehyde geeft, het lichaam langs de nieren verlaat.

's Morgens na het ontbijt werd een dosis van 500 mgr. genomen; de eerste urine werd geloosd na $2^1/_2$ uur en wel een hoeveelheid van 310 cM^3.; 10 cM^3. hiervan werden met chloroform uitgeschud; deze werd helder afgefiltreerd en op een bepaald volume gebracht. Gedeelten hiervan werden onderzocht op de aanwezigheid van antipyrine, en door middel van verdunningen der chloroform bleek de onderste grens der reactie te zijn in $^1/_{100}$ van het chloroformextract, dus overeenkomende met $^1/_{10}$ cM^3. urine.

De eerste proef omtrent de gevoeligheid der reactie in urine, vermeld op pg. 48, werd tegelijk met dit

onderzoek gedaan en op geheel dezelfde wijze; de onderste grens bleek daar te zijn in $^1/_{50}$ cM³. (bij $^1/_{400}$ mgr. antipyrine). Wij hebben hier niet te doen met absolute getallen; ik stel mij niet voor alle antipyrine uit de urine geëxtraheerd te hebben, maar daar ik dezelfde methode bij beide urines toepaste, zijn de getallen onderling vergelijkbaar. Stellen wij dus, dat in bovengenoemde urine de onderste grens even laag is, als in de op pg. 48 besprokene, dan zou $^1/_{10}$ cM³. der eerste evenveel bevatten als $^1/_{50}$ cM³. van de laatste en de 310 cM³. van de eerste $2^1/_2$ uur dus 7,75 mgr. antipyrine. De overige uren van dien dag werden geloosd 1540 cM³. urine. De verschillende porties werden goed gemengd en de hoeveelheid van de eerste $2^1/_2$ uur werd eraan toegevoegd; met 10 cM³. van dit mengsel werd hetzelfde gedaan als boven is beschreven. De onderste grens bleek te liggen bij $^1/_{100}$ van het chloroformextract, dus $^1/_{10}$ cM³. urine en dit wordt weer gelijk gesteld aan $^1/_{50}$ cM³. der kunstmatig met antipyrine gemengde urine. In de geheele hoeveelheid van 24 uur was dus 46,25 mgr. antipyrine, en per uur was gemiddeld afgescheiden ± 1,9 mgr.; in de eerste uren bedroeg dit 3,1 mgr. per uur, in de latere 1,79 mgr. In de tweede 24 uur werden 2630 cM³. urine geloosd; 10 cM³. hiervan werden als boven behandeld. De onderste grens was in $^1/_{25}$ ervan; de hoeveelheid antipyrine, die in het tweede etmaal werd uitgescheiden, zal dus 16,4 mgr. hebben bedragen, of 0,68 mgr. per uur.

In de urine na 48 uren was geen antipyrine met de reactie van Steensma aan te toonen.

Volgens deze ruwe schatting werd in 48 uur ± 63 mgr.

uitgescheiden; dit is een geringe hoeveelheid in vergelijking met de dosis van 500 mgr., die werd ingenomen (slechts $12^1/_2$ %). Een tweede maal herhaalde ik deze proef eveneens na een gift van 500 mgr. antipyrine en dit onderzoek werd nu vergeleken met de tweede gevoeligheidsbepaling. Omdat misschien een vergissing zou kunnen ontstaan, doordat de met antipyrine kunstmatig vermengde altijd veel meer bevatte dan de uitgescheiden urine, heb ik in 1000 cM³. urine 20 mgr. antipyrine opgelost, zoodat elke cM³. $^1/_{50}$ mgr. bevatte. De concentratie kwam nu meer overeen met die der uitgescheiden urine. De gevoeligheid hierin bleek dezelfde te zijn als in de meer geconcentreerde urine; de grens lag ongeveer in $^1/_{100}$ van het volume, d.w.z. $^1/_{500}$ mgr. antipyrine was nog aantoonbaar.

Bij de tweede proef na het gebruik van 500 mgr. antipyrine werd in de eerste 3 uur afgescheiden 435 cM³. urine; 10 cM³. daarvan werden weer behandeld als boven, en de onderste grens lag hij $^1/_{10}$ cM³. urine. In deze drie uur was dus 11 mgr. antipyrine of 3,6 mgr. per uur uitgescheiden. De hoeveelheid urine in de overige 21 uur bedroeg 1100 cM³.; de grens was daarin eveneens ongeveer bij $^1/_{10}$ cM³., zoodat in dien tijd 27 mgr. antipyrine was afgescheiden, d i. 1,3 mgr. per uur. Te zamen werd dus in 24 uur 38 mgr., d.i. 1,6 mgr. per uur langs de nieren verwijderd. Deze getallen stemmen vrij goed overeen met die van de eerste proef.

Van 24 tot 48 uur na het innemen werd 1700 cM³. urine uitgescheiden. De grens werd hierbij op 1 cM³. urine gesteld, zoodat de totale hoeveelheid antipyrine 4,25 mgr. zou wezen, d. i. 0,17 mgr. per uur, dus

Dosis 500 mgr. (mijzelf).

Na hoeveel uur?	Hoeveelheid urine.		Uitslag der reactie in 10 cM³.	S. G.	Grens der reactie in 10 cM³. uitgedrukt.	Berekende hoeveelheid in 24 uur, in mgr.		Berekende hoeveelheid per uur, in mgr.	
$2^1/_2$	310		+		in $^1/_{100}$	7.75		3.1	
8	330		+				46.25		1.9
14	360	1850	+	1016	in $^1/_{100}$	38.5		1.79	
16	500		+						
24	350		+						
28	475		+						
36	750	2630	+	1010	in $^1/_{25}$	16.4		0.68	
40	1060		+						
48	345		dubieus						

Dosis 500 mgr.

3	435	1535	+	1009	in $^1/_{100}$	11.—	38.—	3.66	1.6
3—24	1100		+	1021	in $^1/_{100}$	27.—		1.3	
24—48	1700		+	1017	in $^1/_{10}$	4.25		0.17	

Dosis 2 × 1 gram.

3	450	3120	+	1012	in $^1/_{250}$	28.1	228.1	9.3	9.5
3—24	2670		+	1010	in $^1/_{300}$	200.—		9.5	
24—48	2200		+	1016	in $^1/_{100}$	55.—		2.3	
48—68	2000		+	1012	in $^3/_{20}$	3.3		0.16	

belangrijk lager dan in de eerste proef. Misschien is dit voor een deel te wijten aan de geringere diurese dien dag, waarbij het lichaam minder werd uitgewasschen dan den vorigen keer.

Na 48 uur was de reactie van STEENSMA negatief. Van de 500 mgr. ingevoerde antipyrine is dus slechts 42,25 mgr. in deze 48 uur terug te vinden, ongeveer 8.4 %. Met de vorige proef stemt dit getal vrij goed overeen, wanneer men in het oog houdt de ruwheid der schatting.

Ook op een andere wijze kwam ik tot een dergelijk resultaat voor de eerste uren. Daarbij werd niet de onderste grens der reactie gezocht, maar haar intensiteit vergeleken met die van een urine met bekend antipyrinegehalte. Ik vond op die wijze, dat na 500 mgr. antipyrine in de eerste 4 uren ongeveer 12 mgr. was afgescheiden.

Ook na iets grootere doses heb ik de uitscheiding nagegaan. Ik nam daartoe tweemaal 1 gram antipyrine met 1 uur tusschentijd. In de eerste drie uren werd 450 cM³. urine uitgescheiden. In 10 cM³. daarvan lag de grens der reactie bij $^1/_{25}$ cM³. urine, wat volgens bovenbeschreven rekening voor de eerste drie uren een uitscheiding van 28,1 mgr. antipyrine beteekent, of 9,3 mgr. per uur. In de overige uren van dien dag was de hoeveelheid urine 2670 cM³.; de onderste grens lag hier bij $^1/_{30}$ cM³. urine; berekend voor de geheele hoeveelheid is dat ± 200 mgr., of per uur 9,5 mgr. Den tweeden dag viel de grens bij een diurese van 2200 cM³., bij $^1/_{10}$ cM³.; van 24—48 uur zou dus zijn afgescheiden 55 mgr., d.i. per uur ± 2.3 mgr. Daar de reactie van STEENSMA tot 68 uur positief bleef, heb

ik ook den derden dag de hoeveelheid bepaald; van het 48e—68e uur was de hoeveelheid urine 2000 cM3.; de onderste grens was in 1½ cM3. urine, zoodat in deze laatste 20 uur is afgescheiden 3,3 mgr., d.i. per uur 0.16 mgr. De gezamenlijke hoeveelheid antipyrine kunnen wij dus op 286.5 mgr. stellen, ongeveer 14.3 % der ingenomen dosis. Dat tusschen 3 en 24 uur zooveel antipyrine wordt afgescheiden, vindt misschien zijn verklaring hierin, dat de beide poeders niet tegelijk ingenomen werden; de laatste poeder toch was bij het 3de uur der proef nog slechts 2 uur in het lichaam.

Ook Lawrow [1]) komt tot de conclusie, dat slechts weinig antipyrine als zoodanig in de urine voorkomt. Hij onderzocht dit bij honden na een gift van 5—7 gram, en spreekt zelfs van bijna volkomen afwezigheid van vrije antipyrine in de urine. Toch is deze hoeveelheid, wanneer men zijn getallen narekent, niet zóó klein als hij dat voorstelt. Na een gift van 5—7 gr. verwerkte hij de urine, die daarmede correspondeerde, en trok deze na aanzuren met chloroform uit. Deze werd ingedampt en het residu met water geëxtraheerd. Tenslotte kreeg hij de totale hoeveelheid antipyrine in 25—30 cM3. waterige oplossing; de reacties en neerslagen hierin waren duidelijk minder sterk dan in een ½ % waterige antipyrine-oplossing. Wanneer wij aannemen, dat die 25 cM3. met een 2½ % oplossing overeenkwamen, dus met de helft der vergelijkingsoplossing, dan komen wij nog tot 62,5 mgr. als de hoeveelheid, die in de urine werd teruggevonden, nadat 5—7 gram antipyrine per os was ingebracht. Dit is

---

1) Lawrow. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. XXXII, pg. 111.

zeker krap berekend en bedraagt toch nog ongeveer 1 %. Als men echter bedenkt, dat hij dierlijke kool gebruikte, die zooals ik vroeger heb aangetoond, antipyrine eenigermate tegenhoudt, dan is deze uitkomst alleszins begrijpelijk.

Het is nu de vraag of er naast deze antipyrine als zoodanig, die de reactie met paradimethylamidobenzaldehyde geeft, nog antipyrine in een anderen vorm voorkomt, die die reactie niet geeft. Deze mogelijkheid zal later nog worden besproken.

Het lichaam tracht zich van gencesmiddelen evenals van vergiften op velerlei wijzen te ontdoen. Behalve door uitscheiding langs verschillende klieren bereikt het dit door paring aan andere stoffen, waardoor de specifieke werking wordt opgeheven of beperkt. De meest voorkomende paringen zijn die met zwavelzuur, met glucuronzuur en met glycocol. Daarnaast voorkomende andere bindingen zijn minder bekend.

De voorwaarden, die beheerschen of een stof aan zwavelzuur of aan glucuronzuur zal worden gebonden, zijn niet ten volle bekend. Van enkele lichamen weten wij, dat zij zich voornamelijk aan zwavelzuur paren (indol, phenol etc.); van andere, dat zij dat bij voorkeur aan glucuronzuur doen (kamfer, chloralhydraat). Een derde groep van stoffen (o. a. indol) schijnt zich aan zwavelzuur te binden en slechts van het glucuronzuur gebruik te maken in het geval, dat de hoeveelheid zwavelzuur tekort schiet. Het organisme van de plantenetende dieren schijnt grooter neiging te hebben tot paring aan zwavelzuur dan dat van de vleeschetende. (Röhmann.)

Kort na de ontdekking der aetherzwavelzuren door

Baumann (1879) werden vele stoffen op een eventueele paring met H_2SO_4 beproefd. Fr. Müller[1]) kwam tot de conclusie, dat na aanzienlijke giften antipyrine (hij vermeldt niet hoeveel) bij patienten sterke vermeerdering der aetherzwavelzuren optreedt en vermoedde, dat evenals kaïrine, antipyrine als aetherzwavelzuur zou worden uitgescheiden.

Cahn[2]) kwam echter in hetzelfde jaar tot geheel andere gevolgtrekkingen. De verhouding anorganische sulfaten tot de aetherzwavelzuren vond hij na antipyrinegebruik dezelfde als daarvóór. Na het gebruik van 5 gr. antipyrine was de verhouding 19 : 1; bij een 2de proef met 4 gr. was zij 12 : 1. Ook kon hij geen termen vinden een paring aan glucuronzuur aan te nemen, daar er de urine gepolariseerd licht niet draaide en geen reduceerende stof in aanwezig was na koken met zuren.

Muneo Kumajawa[3]) besluit uit zijn experimenten bij honden, dat gedurende het gebruik van antipyrine de totale hoeveelheid zwavel waarschijnlijk met 5 % afneemt. Den eersten dag van het gebruik nam echter het gepaarde zwavelzuur plotseling toe en bleef parallel met de giften antipyrine. Toen de toediening gestaakt werd, vond hij weer de normale hoeveelheid gepaard zwavelzuur. Hij maakt hieruit op, dat de antipyrine aan H_2SO_4 gebonden in de urine wordt afgescheiden.

Carl Umbach[4]) vereenigt deze twee opvattingen.

---

[1]) Fr Müller. Zentralbl. f. klin. Med. 1884, pg. 569.

[2]) Cahn. Berl. klin. Wochenschr. 1884, No. 36.

[3]) Muneo Kumawaja. Virchow's Arch. Bd. CXIII, pg. 192.

[4]) Carl Umbach. Arch. f. experim. Path. und Pharm. Bd. XXI, 1886, pg. 161.

Hij vond bij den mensch na 1 gram antipyrine slechts weinig vermeerdering der aetherzwavelzuren; daarentegen bij honden na dezelfde dosis een duidelijke toeneming. Hij veronderstelt daarom een verschil in binding naar de diersoort. Ik vermoed echter, dat dit verschil misschien verklaard wordt door de dosis, die voor den hond relatief zooveel grooter is dan voor den mensch.

Wiczkowski [1]) die de afscheiding bij febriciteerende patiënten onderzocht, vond gedurende de temperatuurdaling na antipyrinegebruik de hoeveelheid aetherzwavelzuur vermeerderd, die van het sulfaatzwavelzuur daarentegen verminderd.

Von Jaksch [2]) vermeldt in zijn leerboek, dat hij eveneens heeft aangetoond, dat de antipyrine aan zwavelzuur gebonden uitgescheiden wordt. Hij schijnt deze onderzoekingen niet nader te hebben gepubliceerd.

Rovighi [3]) die speciaal de binding van verschillende antipyretica aan zwavelzuur naging, vat zijn resultaten, wat de antipyrine betreft, aldus samen:

1°. Antipyrine in doses van $1\frac{1}{2}$—2 gram daags gedurende 2—3 dagen genomen, veroorzaakt een aanzienlijke vermeerdering der aetherzwavelzuren in de urine.

2°. Met deze vermeerdering gaat een vermindering van het niet gepaarde zwavelzuur samen.

3°. Antipyrine geeft in vergelijking met andere antipyretica in gelijke dosis, de minste verandering in de uitscheiding.

---

[1]) Wiczkowski. Przeglad lekarski, 1885. (Ref. Umbach l. c.).

[2]) Von Jaksch. Klinische Diagnostik, pg. 538.

[3]) Rovighi. Zentralbl. f. klin. Med. No. 26, 1892, pg. 539.

4°. 2—3 dagen na de aanwending bestaat bij gezonden en zieken duidelijke vermindering der normale hoeveelheden aetherzwavelzuur in urine.

Vooral bij oude zwakke menschen vond hij een sterke vermeerdering der aetherzwavelzuren naast een vermindering van het ongepaarde zwavelzuur en van het ureum.

De vermindering der aetherzwavelzuren na afloop van het antipyrinegebruik meent hij misschien te kunnen verklaren door bacteriëndoodende werking in den darm. Dit punt is juist het moeilijke in de bepalingen omtrent de binding aan zwavelzuur. De eiwitrotting in den darm heeft grooten invloed op de hoeveelheid aetherzwavelzuur; vooral het indoxylzwavelzuur is van de rotting afhankelijk en bovendien van de toegevoerde hoeveelheid eiwithoudend voedsel. Men moet dus voor de zuivere beoordeeling deze factoren zooveel mogelijk constant houden, een eisch waaraan nauwelijks te voldoen is. Normale hoeveelheden voor de uitscheiding der aetherzwavelzuren zijn dan ook zeer moeilijk aan te geven. HAMMARSTEN [1]) geeft daarvoor op volgens bepalingen van V. D. VELDEN [2]) 0.094—0.620 gr. per 24 uur. Gewoonlijk beschouwt men de aetherzwavelzuren in hun verhouding tot de andere sulfaten (B : A); deze wordt voor gezonde personen gemiddeld genomen A : B = 10 : 1.

Ik zelf bepaalde bij enkele patienten de zwavelzuuruitscheiding volgens de methode van BAUMANN [3]) met

[1]) HAMMARSTEN. Lehrbuch der physiolog. Chem. 1907, pg. 588.
[2]) V. D. VELDEN. Virchow's Archiv 70.
[3]) BAUMANN. Zeitschr. f. physiol. Chemie I, pg. 71.

de modificatie van SALKOWSKI [1]), zooals VON JAKSCH [2]) die beschrijft. Men gaat uit van 200 cM³. urine en vermengt die met 200 cM³. alkalische baryt-oplossing (bereid uit 1 deel in de koude verzadigde chloorbaryumoplossing en 2 deelen aqua barytae). Er ontstaat dan een dik neerslag, dat het zg. sulfaatzwavelzuur bevat en dat wordt afgefiltreerd. Van het filtraat, dat volkomen helder is, worden 100 cM³. gekookt met 10 cM³. HCl. (S. G. 1.12); er vormt zich dan opnieuw een neerslag, dat men zich op het waterbad laat afzetten, en dan door een zooveel mogelijk aschvrije filter (N⁰. 597 SCHLEICHER und SCHÜLL) affiltreert, na dit met verdund zoutzuur te hebben bevochtigd. Gedurende het filtreeren mag het filter nooit leeg worden.

Het laatste neerslag aldus geheel op het filter gebracht wordt met warm water nagespoeld. Allereerst probeert men of in het filtraat wel een overmaat van chloorbaryum is (met verdund zwavelzuur). Men moet zoo lang met warm water uitwasschen, totdat in het filtraat geen chloorbaryum meer aanwezig is, en spoelt het neerslag uit met warmen alcohol en ten slotte met aether. Het filter met neerslag wordt in een platinakroes, die tevoren na uitgloeien gewogen is, verascht; ná het afkoelen wordt de kroes weer gewogen. Het verschil in gewicht voor en na het verasschen, verminderd met het gewicht van de asch van het filter, geeft de hoeveelheid baryumsulfaat aan, die ontstaan is uit het vrijgekomen zwavelzuur van de

---

[1]) SALKOWSKI. Virchow's Archiv, Bd. 79, pg. 551.

[2]) VON JAKSCH. l. c. pg. 456.

aetherzwavelzuren. Uit deze hoeveelheid baryumsulfaat kan men berekenen, hoeveel aetherzwavelzuur er in de 100 cM³. geweest is, doordien 233 deelen baryumsulfaat overeenkomen met 98 deelen zwavelzuur. Men krijgt dus de volgende formule:

$X = \frac{98}{233} \times M = 0.4206\ M$, waarin X de gezochte hoeveelheid aetherzwavelzuur in 100 cM³. urine, M de gevonden hoeveelheid baryumsulfaat is; men moet dus het gevonden gewicht van baryumsulfaat met 0.4206 vermenigvuldigen om de hoeveelheid zwavelzuur te weten, die als gepaard zuur aanwezig was.

Wil men de verhouding der aetherzwavelzuren tot de ongepaarde of zoogenaamde sulfaatzwavelzuren leeren kennen, dan voegt men aan 100 cM³. urine 10 cM³. zoutzuur toe, kookt een kwartier en doet er dan de alkalische chloorbaryumoplossing bij. Het ontstane praecipitaat wordt op de zoo pas beschreven wijze behandeld, en ten slotte na verassching gewogen; uit het verschil tusschen dit gewicht en het vorige laat zich de hoeveelheid sulfaatzwavelzuur berekenen.

Ik bepaalde eerst de hoeveelheid aetherzwavelzuur in de urine van een patient van 23 jaar, die een kuur voor een ulcus ventriculi rotundum doormaakte, en sinds langen tijd een melkdieet kreeg. De defaecatie was geregeld en normaal. Waarschijnlijk was de darmrotting hierbij niet zeer groot; de proef van Jaffé-Stokvis was negatief. De urine was niet versch, maar gedurende eenigen tijd met chloroform bewaard; de reactie was licht zuur. Ik was niet in staat urine vóór en na deze toediening op de ver-

houding der zwavelzuren te onderzoeken. Pat. kreeg 4 × 250 mgr. antipyrine per dag.

De urine werd nu op de beschreven manier behandeld, waarvan het resultaat was:

Hoeveelheid aetherzwavelzuur in 100 cM³. urine.	Totale hoeveelheid zwavelzuur in 100 cM³. urine.	Verhouding van gepaard tot ongepaard zwavelzuur.
10,5 mgr.	135 mgr.	1 : 12

Deze waarden liggen binnen de physiologische grenzen; de getallen zijn zeer laag, zoowel voor de aetherzwavelzuren als voor de totale hoeveelheid. Hieruit is natuurlijk geen vermeerdering der gepaarde zwavelzuren op te maken. Maar men moet hierbij bedenken, dat bij patiente wegens het melkdieet zeker minder aetherzwavelzuur verwacht mocht worden dan uit de verhouding 1 : 12 volgt, een verhouding, die in de volgende tabel bijna niet verkregen werd voor een persoon, die gewoon voedsel gebruikte.

Ik heb om deze quaestie beter na te gaan bij een patiente de verhouding der beide sulfaten bepaald gedurende twee dagen, waarop zij geen antipyrine innam, toen gedurende drie daarop volgende dagen, waarop zij viermaal daags $^1/_2$ gr. antipyrine kreeg, en vervolgens de beide dagen na deze giften. Pat. was 26 jaar, leed aan subacuut gewrichtsrheumatisme; de ontlasting was geregeld en normaal. Uit bijgaande tabel blijkt, dat in de dagen van het antipyrinegebruik tegenover de vorige twee en de volgende twee dagen de verhouding van aetherzwavelzuur tot sulfaatzwavelzuur is veranderd en wel ten gunste van de aetherzwavelzuren, terwijl ook de totale hoeveelheid

Dag.	Geneesmiddel.	Hoeveelheid urine in cM³.	S. G.	Totale hoeveelheid zwavelzuur in mgr. in 100 cM³. urine.	Hoeveelheid gepaard zwavelzuur in mgr. in 100 cM³. urine.	Totale hoeveelheid zwavelzuur in mgr. in 24 uur.	Hoeveelheid gepaard zwavelzuur in mgr. in 24 uur.	Verhouding van ongepaard tot gepaard zwavelzuur.
1	julapium	1000	1009	141.95	12.2	1419.5	122	11 : 1
2	julapium	900	1008	189.48	12.3	1705.3	111.2	14 : 1
3	viermaal daags $^1/_2$ gr. antipyrine	1000	1011	181.69	18.9	1816.9	189	9 : 1
4	viermaal daags $^1/_2$ gr. antipyrine	2000	1015	156.29	18.5	3125.8	370	7 : 1
5	viermaal daags $^1/_2$ gr. antipyrine	1350	1013	178.5	19.9	2409.7	268.6	8 : 1
6	julapium	1050	1011	185.9	10.5	1951.9	110.2	17 : 1
7	julapium	800	1013	174.2	11.3	1393	90.8	14 : 1

zwavelzuur is vermeerderd. De verandering in de verhouding is opvallend genoeg om mij tot de meening te brengen, dat antipyrine aan $H_2 SO_4$ gebonden wordt uitgescheiden.

Een tweede paring van antipyrine, en wel die aan glucuronzuur, is naast de vorige mogelijk. In 1884 deelde CAHN [1]) behalve zijn negatieve uitkomsten over de binding aan zwavelzuur mede, dat ook glucuronzuur in de urine niet aanwezig was, op grond van het ontbreken der linksdraaiing van het gepolariseerde licht en van de afwezigheid eener reduceerende stof, ook na koking met zuren (H Cl). Toch hebben velen linksdraaiing gevonden in de urine, die antipyrine na de passage door het lichaam bevatte. MERCIER [2]) o.a., die zich overtuigd heeft, dat antipyrine-oplossingen zelf het gepolariseerde licht niet draaien, vermeldt, dat de urine na antipyrinegebruik een $^1/_2$, ja soms 2 of 3° (voor een buis van 200 mM.) naar links draait.

MANSEAU [3]) bepaalde de draaiing van zijn eigen normale urine, zonder dat deze ontkleurd was en tevens na ontkleuring met basisch loodacetaat. De niet behandelde urine draaide toen $^1/_5$—1° naar links, terwijl de ontkleurde vloeistof niet draaide. Daarna nam hij gedurende 6 dagen 2—5 gr. antipyrine per dag; in al de urine, die hij bewaarde, kon hij na ontkleuring geen draaiing vinden; de niet ontkleurde urine draaide slechts 0.2—0.4° naar links in een 200 mM. lange

[1]) CAHN. l. c.

[2]) MERCIER. De l'antipyrine dans l'urine. Journ. de Pharm. et de Chimie, T. XXI, 1890, pg. 195.

[3]) MANSEAU. De l'antipyrine dans les urines diabétiques. Les nouveaux Remèdes, 1890, pg. 391.

buis. Hij achtte op grond van deze waarnemingen quantitatieve suikerbepaling met den polarimeter mogelijk gedurende het gebruik van antipyrine.

LAWROW [1]) bij honden experimenteerende, vond weer wel draaiing van het gepolariseerde licht naar links. Nadat hij de urine met 2—5 % zoutzuur of zwavelzuur gekookt had, was deze linksdraaiing verdwenen, en was rechtsdraaiing daarvoor in plaats getreden. De proef van TROMMER viel soms positief, soms negatief uit; na koking met zuur reduceerde de urine echter steeds.

Het mocht hem gelukken uit de hondenurine het gepaarde glucuronzuur af te scheiden en verschillende eigenschappen ervan vast te stellen. Hij gaf zijn proefdier (ongeveer 35,5 KG.) dagelijks 4—10 gr. antipyrine; als voedsel kreeg het paardevleesch en 1—1½ L. water. De urine bevatte volgens hem, zooals reeds vroeger is meegedeeld, slechts weinig vrije antipyrine, alhoewel ijzerchloride een duidelijke Tokayerkleur gaf. Door middel van een mengsel van aether en alcohol, door basisch loodacetaat en door barytwater, vooral in tegenwoordigheid van alcohol, wordt de gepaarde verbinding uit de urine neergeslagen. Hij heeft het baryumzout van het gepaarde glucuronzuur verkregen in dubbelkristallen met $BaCl_2$ en wel op de volgende wijze. De urine werd bij 60°—65° op het waterbad ingedampt, en daarna vermengd met een waterige oplossing van neutraal loodacetaat, totdat het neerslag ook bij lang staan niet meer toenam. Dit zuur

[1]) LAWROW. l. c. en Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 33, 1900, pg. 2344.

reageerende mengsel bleef 12 uur bij kamertemperatuur staan en werd toen gefiltreerd. Bij het filtraat werd basisch loodacetaat gevoegd, totdat het filtraat bijna geen linksdraaiing meer vertoonde; het gelukte hem evenwel nooit de linksdraaiende stof geheel neer te slaan, noch door basisch loodacedaat, noch door toevoeging van ammoniak.

Het neerslag werd driemaal zorgvuldig met koud gedestilleerd water uitgewasschen en uitgeperst; een deel ervan lost echter op, zoodat het filtraat een zwakke draaiing naar links geeft. Bij het praecipitaat werd vervolgens snel verdund zwavelzuur gevoegd, waarbij een overmaat van H_2SO_4 werd vermeden; de daardoor verkregen oplossing werd zoo snel mogelijk gefiltreerd, het filtraat met barytwater geneutraliseerd, op het waterbad bij 55°—60° verwarmd en opnieuw gefiltreerd. Dit nieuwe filtraat werd weer op het waterbad ingedampt, met barytwater oververzadigd en dan met 95 % alcohol en aether vermengd, zoolang er nog een neerslag ontstond. Dit mengsel bleef 12 uur bij kamertemperatuur staan en werd daarop afgefiltreerd. Het neerslag werd uitgeperst, met water geschud, waarna verdund zwavelzuur erbij werd gedaan tot neutrale of amphotere reactie. Deze zoo verkregen oplossing werd van het baryumsulfaat bevrijd, met dierlijke kool gefiltreerd en tot de consistentie van stroop ingedampt. Langzamerhand veranderde zij bij kamertemperatuur of in de ijskast in een kristallijnen massa; de kristallen werden omgekristalliseerd en bleken te zijn dubbelkristallen van $BaCl_2$ met het baryumzout van een gepaard glucuronzuur van de samenstelling $(C_{17}\ H_{19}\ N_2\ O_8)_2\ Ba + H_2\ O$. Volgens

Lawrow zou een dergelijk gepaard glucuronzuur ontstaan bij samenvoegen van glucuronzuur en oxyantipyrine onder uittreding van water; hij laat zich over de plaats der hydroxylgroep niet uit. De alcalische oplossing van dit baryumdubbelzout lost kopersulfaat op, maar reduceert het bij koken niet. Wel doet het dit na koken met 2—5 % zout- of zwavelzuur, en daarop volgend alcalisch maken der oplossing.

Ik heb in de menschenurine eveneens naar een gepaard glucuronzuur gezocht. Daartoe heb ik ten eerste het draaiend vermogen van de urine onderzocht, ook na koken met een zuur (bijv. 5% H_2SO_4). De gepaarde glucuronzuren draaien naar links, terwijl het glucuronzuur zelf naar rechts draait. De eerste reduceeren de Fehling'sche oplossing pas, nadat zij er eenigen tijd mee verhit zijn. Zijn zij echter door koking met zwavelzuur gesplitst, dan treedt de reductie sneller op. Ook de waterige oplossing van de door Lawrow verkregen dubbelzouten reduceerde de alcalische kopersulfaatoplossing. Naast deze rechtsdraaiing en reductie heeft het glucuronzuur de eigenschap niet te gisten in tegenstelling met de glucose. Met de pentosen heeft het gepaarde glucuronzuur de reactie van Tollens gemeen (een roode verkleuring bij verwarming der urine op het waterbad met phloroglucine en rookend zoutzuur). Het vrije glucuronzuur geeft ook de orcinereactie (blauwgroene kleur bij koking der urine met orcine en geconcentreerd zoutzuur; deze kleurstof, opgelost in amylalcohol heeft spectroscopisch een streep tusschen het rood en het geel).

Het mocht mij niet gelukken in de menschenurine een paring aan glucuronzuur te vinden met deze

reacties. De draaiing werd eerst onderzocht na ontkleuring der urine met loodacetaat. Daar, zooals uit de publicatie van LAWROW blijkt, het gepaarde glucuronzuur met loodacetaat wordt neergeslagen, heb ik later de urine met dierlijke kool gefiltreerd. De niet ontkleurde urine was voor het polarimetrisch onderzoek niet te gebruiken. Nooit werd een linksdraaiing der urine gevonden.

Reductie werd alleen gezien bij urine, die met chloroform was bewaard; na koking zonder zuur was deze verdampt en de reductie verdwenen. Na koking met een zuur was evenmin reductie aantoonbaar.

De phloroglucine en de orcinereactie waren steeds negatief.

Hieruit meen ik het besluit te mogen trekken, dat antipyrine in kleine doses (tot 2 gr. d. d.) bij den mensch niet aan glucuronzuur wordt gepaard.

Men heeft opgemerkt, dat de urine na het gebruik van antipyrine soms donkerder van kleur werd (SCHWEISSINGER, BRÄUTIGAM, VON JAKSCH). Mij is dit slechts één enkele maal opgevallen, maar misschien waren de aangewende doses daarvoor te klein; andere schrijvers geven op zulks nooit te hebben gezien (CAHN).

In hoeverre normale urinebestanddeelen deze donkere kleur helpen vormen, is moeilijk te zeggen. Urobiline wordt, zooals reeds vroeger is meegedeeld, volgens ROVIGHI [1]) bij gezonde personen na antipyrinegebruik in vermeerderde hoeveelheid in de urine gevonden. VIGLEZIO [2]) vond hetzelfde; bij febrici-

[1]) ROVIGHI. l. c.

[2]) VIGLEZIO. Zie bij ROVIGHI.

teerende patienten zou de urobiline echter juist afnemen. Misschien draagt dus deze tot de donkere kleur iets bij.

FILEHNE [1]) noemt de kleur der urine soms eenigszins rood en HAMMARSTEN [2]) noemt haar geel tot bloedrood. Hieruit zou men opmaken met een geheel andere stof te doen te hebben, die veeleer doet denken aan het roode lichaam, dat na pyramidon in de urine wordt afgescheiden. De roode antipyrine-urine is echter een groote uitzondering. GREGOR [3]), die na pyramidongebruik bij kinderen deze roode kleur beschreef, zag bij dezelfde kinderen nooit een roode kleurstof in de urine na toediening van antipyrine. Bij de groote verwantschap tusschen antipyrine en pyramidon (dimethylamido-antipyrine) is echter a priori een dergelijk feit niet onmogelijk. De vele onderzoekingen omtrent deze stof leverden aanvankelijk weinig resultaat op, maar in 1901 heeft JAFFÉ [4]) deze quaestie afdoende opgehelderd. Hij extraheerde de kleurstof uit hondenurine en identificeerde haar met het reeds door KNORR [5]) beschreven rubazonzuur; hij toonde verder aan, dat deze kleurstof ongeveer 3 % van het ingevoerde pyramidon vertegenwoordigt. Daar ik echter in de antipyrine-urine een kleursverandering zoo zelden vond, heb ik mij niet nader met dit onderwerp ingelaten.

---

[1]) CLOËTTA – FILEHNE. Lehrbuch der Arzneimittellehre, 9e Aufl., pg. 90.

[2]) HAMMARSTEN. Lehrbuch der physiol. Chem., 6e Aufl., pg. 638.

[3]) GREGOR. Therapeut. Monatshefte 1900, pg. 298.

[4]) JAFFÉ. Ber. d. deutschen chem. Gesellsch. 35, 1902, pg. 2891.

[5]) KNORR. Annale d. Chemie, Bd. 238.

Iets donkerder dan normaal was de urine van de patiente, bij wie ik de aetherzwavelzuren bepaalde. Hierbij was nog iets anders opvallend, nl. dat het neerslag van het aether- en het sulfaatzwavelzuur te zamen op de dagen, dat antipyrine werd gegeven, bijzonder donker gekleurd was. De warme alcohol, waarmede het neerslag gewasschen werd, nam deze bruinroode kleurstof op; zeer lang uitwasschen was noodig alvorens de kleurstof geheel was onttrokken.

Ik heb hierover geen nadere onderzoekingen gedaan, doch meende er toch even op te moeten wijzen. Zeer goed mogelijk is, dat bij groote giften deze stof onder de uitscheidingsproducten een gewichtige plaats inneemt.

B. *Speeksel.*

Het speeksel heb ik slechts vluchtig onderzocht, daar dit voor eenige jaren voldoende was nagegaan door Dr. P. E. Bos[1]), die daarvoor dezelfde reacties gebruikte als ik. Hij kwam tot de volgende conclusies (pag. 61 van zijn dissertatie): Antipyrine wordt langs de gl. submaxillaris en de gl. sublingualis afgescheiden. Bij subcutane aanwending begint dit reeds na 5 à 6 minuten; bij toediening per os na 25 à 30 minuten, terwijl een clysma eerst na 50 à 55 min. de afscheiding deed beginnen, die ongeveer 12 uur duurde. Ook de parotisklieren scheiden de antipyrine af, doch volgens Bos waarschijnlijk in mindere mate dan de beide andere speekselklieren. De duur der afscheiding is bij de parotisklier 5 à 6 uur. Het begin is reeds na 3 à 7 minuten bij subcutane, 30 à 35 min. bij rectale

[1]) Bos. Experiment. onderz. over speeksel en speekselafscheiding. Diss. 1906, Amsterdam.

toediening aantoonbaar, terwijl een gift per os genomen na 35 min. de reactie positief deed worden. Wat betreft den mensch, kon ik bij mijzelf na 100 mgr. per os ingenomen, antipyrine aantoonen na ongeveer 20 min. Door dezen overgang in het speeksel worden misschien enkele gevallen verklaard van idiosyncrasie. In overeenstemming met de feiten der afscheiding is het verhaal van Duffus [1]), die 20 min. na een gift van 650 mgr. bij een jonge patiënte met influenza gezwollen parotiden vond, die aan parotitis deden denken. Den volgenden morgen waren de parotiden weer op gewone grootte. Waarschijnlijk heeft de antipyrine hier locaal gewerkt, evenals in andere gevallen, waar na het gebruik speekselvloed optrad. Ook heeft men bij enkele personen een ernstige stomatitis gezien of zwelling van mondslijmvlies, tong, uvula en pharynx. In sommige gevallen ontstond zelfs een fibrineuze ontsteking of ulceratie. (Zie Lewin [2]), Drasche [3]), Dalché [4]) etc.)

C. *Maagsap.*

Na antipyrinegebruik treden dikwijls bezwaren op van de zijde van de maag, zoowel na inwendige, subcutane als rectale aanwending. Deze bestaan voornamelijk in pijn en branden in de maagstreek, maar ook in mislijkheid en braken. Waarschijnlijk zal ook hier de antipyrine locaal op het maagslijmvlies werken.

[1]) Duffus. Brit. med. Journ. 1890, pg. 733.
[2]) Lewin. Lehrb. der Nebenwirk. d. Arzneimittel 1899, pg. 471.
[3]) Drasche. Wien. klin. Woch. 1888, pg. 594.
[4]) Dalché. Bull. gén. de Thér. 1897, pg. 29.

Bongers [1]), door dezen gedachtengang geleid, onderzocht dit bij een vastenden hond, en hij kon na subcutane aanwending van 2 gr. antipyrine in waterige oplossing, deze stof $^1/_2$—1 uur later in het maagsap terugvinden. Ook na 24 uur was de reactie met ijzerchloride nog positief; na 48 uur viel de proef éénmaal positief, een andermaal negatief uit.

Kandidoff [2]) vond de antipyrine in het maagsap van gezonde menschen na rectale applicatie terug.

Aan patienten, wier maag om een of andere reden werd gespoeld, gaf ik rectaal $^1/_2$ of 1 gr. antipyrine in enkele cM³. lauw warm water.

Ik kon de antipyrine herhaalde malen terugvinden in het vocht van de maagspoeling, die ik aan het proefontbijt liet voorafgaan, wanneer ik een half uur daarvóór het geneesmiddel gaf. In de breiachtige massa, die 1 uur na het proefontbijt van Ewald-Boas werd teruggekregen, was de antipyrine eveneens aanwezig. Bij een patient, wien ik 24 uur te voren 1 gr. op de boven beschreven manier rectaal had gegeven na een reinigingsclysma, kon ik de antipyrine aantoonen na een proefontbijt van Talma met Liebig's vleeschextract, dat op zich zelf geen reactie geeft. Na 48 uur werd de maag nogmaals gespoeld; in het spoelwater was toen de reactie dubieus; er was n.l. een aanduiding van de aanwezigheid van antipyrine, daar de ring, die ontstond, bruin was met duidelijke bijmenging van rood.

---

[1]) Bongers. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 35. pg. 422.

[2]) Kandidoff. Wratsch, 1893. (Ref. Wien. med. Presse, 1893, No. 41).

Zooals later zal blijken kon ik bij konijnen na een intraveneuze injectie de antipyrine gemakkelijk terugvinden in de maag te midden van het chlorophylhoudende voedsel en wel in vrij sterke concentratie ten opzichte van het waarschijnlijke gehalte in andere organen.

Zooals daar verder zal blijken, was de antipyrine nog tot 12 uur na de inspuiting aantoonbaar, en waarschijnlijk is bij konijnen de maag een zeer belangrijke uitscheidingsweg.

De mogelijkheid, dat antipyrine met het speeksel de maag heeft bereikt, blijft geenszins uitgesloten. Bij de maagspoelingen, die een half uur na de rectale toediening werden ondernomen, lijkt dit echter onwaarschijnlijk, daar er in dit korte tijdsverloop geen bijzondere prikkel van speekselafscheiding is geweest. De nausea, die gewoonlijk speekselafscheiding geeft, en die bij het inbrengen der maagsonde optreedt, behoeft hiervoor niet in aanmerking te komen, daar haar werking juist te laat komt.

D. *Gal.*

De gal onderzocht ik voornamelijk van honden.

Bij deze dieren werd onder chloroformnarcose een fistel aangelegd van de galblaas volgens Dastre. Na opening van de buikholte, rechts van de mediaanlijn, wordt de ductus choledochus vlak bij den darm opgezocht, dubbel onderbonden en doorgesneden. De galblaas wordt vervolgens met een lang stomp pincet gevat en langzaam onder rekking der tegenhoudende weefsels naar voren getrokken. In den wand knipt men een kleine opening, waarin een

canule met omgebogen platten rand en met een uitbochting op één plaats als een manchetknoop wordt ingedraaid. De galblaaswand wordt rondom de uitstekende canule met enkele hechtingen zoo goed mogelijk gesloten. In dit vrije uitstekende einde der canule schroeft men een troicart en doorsteekt daarmede den intacten buikwand van binnen naar buiten op een gunstige plaats, totdat galblaas en buikwand tegen elkaar liggen. Na deze perforatie door alle lagen heen wordt de driekantige punt wederom van de canule losgemaakt en daarvoor in de plaats schroeft men een kleine canule, eveneens met omgebogen platten rand, die aldus het terugschieten der eerste canule door den buikwand verhindert. De oorspronkelijke laparotomiesnede wordt met laagsgewijze hechtingen gesloten. De honden verdragen deze operatie goed; mislukkingen kwamen niet voor. Het voedsel, dat hun gegeven werd, was gelijk aan dat van de andere honden, alleen werden vetten zooveel mogelijk vermeden.

De gal kan nu door deze canule uit de galblaas afvloeien, terwijl men door het inzetten van een stopje de afvloeing naar behoefte kan regelen. De verkregen gal was mooi helder en bruin van kleur. Over de afscheiding van gal in den darm kan men zich met deze galblaasfistel geen voorstelling maken, uitsluitend over de productie door de lever. De honden likten voortdurend met graagte aan de fistelopening, hetgeen hun gewoonlijk werd toegestaan, opdat daardoor de gal in het maagdarmkanaal zou komen en de digestie zooveel mogelijk ongestoord zou blijven. Bij de proeven werd het likken echter verhinderd door de honden te

muilkorven; antipyrine toegevoerd per os of uit het speeksel zou anders in geringe hoeveelheid de gal kunnen verontreinigen en de resultaten onbetrouwbaar maken.

Het afvloeien der gal geschiedde bij deze honden zeer onregelmatig; van welke invloeden dat afhing, kon niet worden nagegaan. Bij sondeeren der canule stoot men dan vaak op een vrij sterken weerstand die spoedig bloedt, waarschijnlijk een slijmvliesplooi, die zich voor de canule gelegd heeft en deze afsluit. Een perforatie naar den darm is de oorzaak niet, want na eenige dagen werd veelal de gal weer overvloedig afgescheiden, eenigszins rottend ten gevolge van de stagnatie; bij geregelden afvoer was van deze rotting niets te bespeuren.

Verschillende geneesmiddelen gaven geen merkbare veranderingen in de afscheiding. Ook de antipyrine, die ik echter aan de honden gaf, toen zij reeds niet meer in onberispelijke conditie verkeerden, veroorzaakte geen merkbare vermindering of vermeerdering van de secretie.

Digestieve prikkels (bloedworst) gaven gewoonlijk wel een vermeerderde afscheiding. Door tegelijk bij het toedienen der antipyrine per os bloedworst te geven, werd getracht de afgescheiden hoeveelheden zoo groot mogelijk te maken, wanneer de gal voor qualitatief onderzoek werd gebruikt.

Door Prévost en Binet [1]) is reeds lang geleden een onderzoek ingesteld naar de afscheiding van genees-

[1]) Prévost et Binet. Revue méd. de la Suisse romande, 1888, pg. 278.

middelen langs de gal; zij deden hun proeven eveneens bij honden met galblaasfistels. Onder de vele geneesmiddelen, die zij onderzochten, was ook de toen zoozeer in de mode zijnde antipyrine, die zij niet in de gal konden terugvinden. Dat laat zich wel begrijpen uit hetgeen gezegd is over de bruikbaarheid der ijzerchloridereactie in de gal, die zij voor hun onderzoek toepasten. Mij was het evenmin mogelijk antipyrine op deze wijze aan te toonen, maar volgens de vroeger beschreven methode was met de reactie van STEENSMA de overgang van antipyrine in de gal gemakkelijk te bewijzen. A priori is dit ook zeer waarschijnlijk, daar, zooals later zal blijken, antipyrine zich voor een groot gedeelte in de lever ophoopt. Toch is de overgang in de gal niet bijzonder groot, wat ik kon schatten uit het al of niet positief uitvallen der reactie na wisselende hoeveelheden. Gaf ik den honden 800 mgr. antipyrine in een ouwel tusschen bloedworst, dan was in de gal van de eerste drie uren gemakkelijk antipyrine te vinden; in die van 4—7 uur was de reactie echter wisselend, d.w.z. bij den eenen hond positief en bij den anderen negatief. De afscheiding was in deze uren steeds gering, zoodat ook de positieve reacties van dien tijd weinig intensief, ja soms dubieus waren, terwijl de urine van die uren duidelijk antipyrine bevatte. Den volgenden dag, na 24 uur en 28 uur werd geen antipyrine meer afgescheiden. Was de hoeveelheid antipyrine, die per os werd gegeven, minder (bijv. 600 mgr.) dan werd de reactie na 4—7 uur reeds zeer dubieus; in de eerste 3 uur werd dan echter zeker antipyrine afgescheiden langs de galwegen. Bij een hoeveelheid van 400 mgr.

of minder was de reactie ook de eerste uren negatief; 24 uur na de toediening, ook na iets grootere dosis, werd nooit antipyrine in de gal gevonden en was de afscheiding dus zeker afgeloopen. Bij de gevoeligheid der reactie (1 : 250.000), waarmede ik in 5 cM³. gal $^1/_{50}$ mgr. antipyrine kon aantoonen, is een negatieve reactie dus van groote beteekenis. Bij grootere doses wordt na 4—7 uur weinig meer dan fracties van een milligram uitgescheiden, terwijl bij kleinere doses in dienzelfden tijd nog minder langs dezen weg wordt verwijderd.

Bij een gift van 400 mgr. komt waarschijnlijk minder dan $^1/_{50}$ mgr. langs de galwegen tot afscheiding. Deze eliminatieweg is dus zeker niet een zeer belangrijke naast de andere, die het lichaam ten dienste staan.

Ook bij konijnen gaat antipyrine in de gal over, bijv. na intraveneuze injectie. Ik onderzocht dit bij de sectie van te voren ingespoten konijnen in de weinige gal, die de galblaas bevatte. Meestal was deze hoeveelheid te gering om conclusies te rechtvaardigen. Na 4 uur kon ik de antipyrine nog terug vinden; daarna echter niet meer.

E. *Darminhoud.*

Uit de proeven bij konijnen over de verdeeling der antipyrine over de verschillende organen, meen ik wel te mogen afleiden, dat zij ook met het darmsap wordt afgescheiden. Zoo vond ik bijv. 2 uur na de intraveneuze inspuiting, in het colon antipyrine terug, alsmede in den langen blinden darm en in den dunnen darm. Waarschijnlijk vindt dit niet

zijn verklaring — tenminste niet voor den dikken en blinden darm — in een transport van uit de maag, of door bijmenging van gal, daar de tijd na de injectie nog zoo betrekkelijk kort is. Ook na 4 uur was de antipyrine in het geheele maagdarmkanaal aantoonbaar. In het colon was toen meer antipyrine dan in den dunnen darm, wanneer men de gevonden hoeveelheid met het gewicht dier beide darmstukken te zamen met hun inhoud vergelijkt. Hierop kom ik in een volgend hoofdstuk nog terug.

Wanneer antipyrine per os wordt gegeven, kan men haar in de faeces eveneens terugvinden. Daar de resorptie zoo snel reeds begint, mag men de antipyrine beschouwen als een gemakkelijk resorbeerbare stof. Het voorkomen in de faeces van antipyrine, per os genomen, zal dan misschien ook niet geheel afhankelijk zijn van een oorspronkelijk niet geresorbeerd gedeelte, maar beter door afscheiding langs de darmklieren verklaard worden.

F. *Zog.*

De overgang van geneesmiddelen in het zog heeft steeds de aandacht getrokken met het oog op de intoxicatie van zuigelingen, en zoo heeft men ook voor antipyrine nagegaan of zij langs de zogklieren wordt uitgescheiden. In 1890 vond Pinzani [1]), dat antipyrine in moedermelk overging; Lewin [2]) en Fieux [3]) bevestigden dit en gingen de afscheiding nauwkeuriger na.

---

[1]) Pinzani. Esperienze cliniche e chimiche. Annali di Chimica, Febbr. 1890, pg. 81.

[2]) Lewin. Allg. med. Zentr. 1895, pg. 20.

[3]) Fieux. Ref. Jahresber. f. Thierchemie, XXVII, pg. 230.

Zij vonden, dat behalve door het gehalte aan antipyrine het zog niet was veranderd; het vet, de melksuiker en de caseïne behielden hun eigenschappen. Wat den duur der uitscheiding betreft, dezen bepaalde Fieux op hoogstens 18 uur; de antipyrine verschijnt in het zog 5—8 uur na de inneming, en is na 19—23 uur er weer uit verdwenen. Gaf hij in 16 uur tijd 4 gram antipyrine, dan werd er in 1 Liter melk hoogstens 5 mgr. afgescheiden.

Herhaaldelijk heb ik den overgang in het zog kunnen constateeren. Aan een vrouw, die reeds 15 maanden haar kind aan de borst had, heb ik bij het ophouden van het zoogen, $2 \times 1/2$ gr. antipyrine ingegeven. De reactie met paradimethylamidobenzaldehyde was toen zeer duidelijk, maar met die met ijzerchloride was geen kleurverschil te zien tegenover gewoon zog.

Aan patienten, die haar kinderen nog zoogden, gaf ik voor het onderzoek zeer kleine doses, bijv. 100 mgr., omdat er mededeelingen zijn, dat kinderen soms diarrhee kregen, nadat de moeder antipyrine had gebruikt; volgens Lewin zou dit misschien door omzettingsproducten van de antipyrine worden veroorzaakt. Bij mijne onderzoekingen werd hierop zeer speciaal gelet, maar het is nooit voorgekomen. De kleinste dosis, die ooit een kind doodde, geeft Lewin [1]) op als 200 mgr., direct aan het kind gegeven.

Na een gift van 100 mgr. per os, is reeds na een kwartier een aanduiding van een rooden ring in ongeveer 10 cM^3. zog; na $1/2$ uur is deze zéér duide-

[1]) Lewin. Lehrb. der Nebenw. d. Arzneimitt. 1899, pg. 460.

lijk; na 12 en 20 uur is de reactie nog steeds positief in 10 cM³.; na 24 uur wordt zij dubieus en na 30 uur is zij beslist negatief.

G. *Zweet.*

In verband met de exanthemen, die men vooral vroeger na antipyrinegebruik zag optreden, en die ook nu nog naast de maagklachten de meest voorkomende nevenverschijnselen zijn, was het de moeite waard na te gaan of antipyrine langs de huid wordt afgescheiden.

Lesser [1]) beschouwt de exanthemen als een algemeene werking, E. Rost [2]) echter vermoedt op grond der onderzoekingen van Tonnet, Raviart en Mibelli [3]), dat de antipyrine locaal werkt op de huid. Deze onderzoekers vonden n.l. bij patienten antipyrine in de blazen, die zich bij een dergelijk exantheem op de huid hadden gevormd.

Ik heb getracht ditzelfde te doen in het zweet van enkele zieken. Een vrouw met acuut gewrichtsrheumatisme, die in een wollen deken gehuld was, werd $^1/_2$ gr. antipyrine gegeven. Op de borst en in de beide oksels werden gazen gelegd. Toen na 1 uur de gazen werden verwijderd, kon op de bovenbeschreven manier, na uittrekking met veel water, de antipyrine duidelijk worden aangetoond.

Daar ik na de kleine doses, die ik toediende, nooit eenig nevenverschijnsel zag, ook niet op de huid,

---

[1]) Lesser. Lehrb. der Hautkrankheiten, 1894, pg. 151.

[2]) Rost. Die Deutsche Klinik, Bd. I, pg. 179.

[3]) Mibelli. Monatsheft f. prakt. Dermat. 1898, Bd. XXVI, pg. 533.

was ik niet in staat na te gaan of antipyrine ook werkelijk locaal werkt bij deze huiduitslagen, maar de aanwezigheid in het zweet maakt zulks wel zeer waarschijnlijk.

Uit de genomen proeven blijkt, dat de antipyrine in alle onderzochte kliersecreten overgaat, in het eene meer, in het andere minder. In welke mate die afscheiding plaats vindt, langs welke wegen het lichaam bij voorkeur de antipyrine verwijdert, is zeer moeilijk uit te maken, daar de door mij gebruikte reactie quantitatief slechts schattingen toelaat.

Wat de urine betreft, zoo heb ik bij de bespreking daarvan medegedeeld, welke hoeveelheid waarschijnlijk langs de nieren het lichaam zal verlaten. Een groot voordeel van dezen eliminatieweg is, dat de stof daarbij voor goed uit het lichaam wordt verwijderd, wat niet het geval is met de afscheiding langs het maagdarmkanaal en zijn verschillende klieren, omdat hier naast eliminatie telkens weer resorptie plaats vindt.

II. In welke normale vloeistoffen en in welke organen komt antipyrine voor?

De onderzoekingen op dit gebied heb ik voor het grootste gedeelte op konijnen verricht, omdat het niet mogelijk was deze verspreiding in het menschelijk lichaam na te gaan. Zelfs zou het zoeken van antipyrine in de organen bij de sectie van personen, die langen tijd dit middel gebruikt hadden, wegens de

mogelijkheid van postmortaal transport met het bloed, zoowel als door de mogelijke diffusie in verschillende weefsels tot een onbetrouwbaar resultaat moeten voeren.

Antipyrine is in haar verhouding tot verschillende organen weinig onderzocht. Op dit gebied zijn onderzoekingen gedaan door Cianzi [1]), wiens oorspronkelijke mededeeling ik niet heb kunnen bereiken. Volgens hem zet de antipyrine zich af in de cellen van de lever en van de nier, die beide tengevolge daarvan in degeneratie overgaan. Naar ik vermoed, is hij op anatomische gronden tot dit besluit gekomen.

Batter en Bokenham [2]) hebben pogingen gedaan door microscopisch onderzoek de werking der antipyrine, vooral in het ruggemerg, aan te toonen. Zij kwamen tot de conclusie, dat de werking der antipyrine een voorbijgaande en het herstel zoo volkomen is, dat er ook microscopisch geen aantoonbare laesie achterblijft.

Allereerst heb ik antipyrine gezocht in het bloed, omdat zij hierin naar de verschillende organen wordt toegevoerd.

Met de boven beschreven methode kan men ze gemakkelijk terugvinden, bijv. 4 à 5 uur na een intraveneuze injectie in 5 cM³. bloed d. w. z. in 100 druppels, die uit het oor worden ontnomen, dat niet voor de injectie is gebruikt. Na dien tijd valt de reactie negatief uit in 100 druppels ; men moet dan de geheele hoeveelheid,

---

[1]) Cianzi. Giorn. inter. d. scienze mediche, No. 15. (Ref. Jahresb. f. Thierchemie, Bd. XXVII, pg. 136.

[2]) Batter and Bokenham. Brit. med. Journ. June 1889.

die bij verbloeding uitstroomt, verwerken om nog antipyrine te kunnen aantoonen.

Terwijl 2 uur na de intraveneuze injectie van 10 cM³. eener 1 % oplossing de laagste grens der reactie, bepaald door verdunning, bij $^1/_{10}$ cM³. bloed ligt, valt zij na 4 uur bij $^4/_5$ cM³. Na 6 uur is de reactie eerst in 15 cM³. positief. In betrekkelijk korten tijd is dus de antipyrine uit het bloed vrijwel verdwenen. De vraag, waar zij bleef, werd uit het verdere onderzoek der organen niet heel duidelijk beantwoord.

Dat bracht mij op de gedachte of misschien antipyrine in het bloed gebonden zou worden aan een of ander lichaam, waardoor haar vermogen om met paradimethylamidobenzaldehyde te reageeren verdween.

Om dit nader te onderzoeken, spoot ik 100 mgr. antipyrine bij een konijn intraveneus in, en ontnam op een tijdstip, waarop ik zeker wist, dat er nog antipyrine in betrekkelijk geringe hoeveelheid in het vaatstelsel circuleerde, bijv. na 4 uur, ongeveer 15 cM³. bloed. Dit werd gedefibrineerd, in drie gelijke deelen verdeeld en in reageerbuisjes gebracht, die daarna met wattenproppen werden afgesloten. Een dier buisjes onderzocht ik ongeveer $^1/_4$ uur na de bloedafname, en hierin was duidelijk antipyrine te vinden. De beide andere buisjes werden in de broedstoof bij 37° C. gebracht; het eene werd na 24 uur, het andere na 48 uur onderzocht, om na te gaan of in een van deze door digestie of binding soms antipyrine zou zijn verdwenen. Deze proeven, die ik verschillende malen herhaalde, en waarbij ik ook een enkele maal zorgde steriel te werken, vielen zoo uit, dat dit vermoeden onjuist bleek. Zoowel na 24 als na 48

uur was de antipyrine terug te vinden, en viel de reactie even sterk positief uit als in het bloed, dat ik onmiddellijk na de afname onderzocht. Eenmaal bezig met de gedachte van binding van antipyrine in het bloed, interesseerde het mij na te gaan of misschien het bloedserum van een konijn, dat eenige malen was ingespoten met antipyrine, die eigenschap van binding zou hebben gekregen.

Ik spoot daartoe een konijn in 5 weken vijfmaal 10 cM³. eener 1 % antipyrine-oplossing op physiologische zoutsolutie in een oorvene; 8 dagen na de laatste injectie werden de proeven gedaan.

Eenvoudige chemische lichamen geven ook na herhaalde aanwending geen antilichamen, zooals Ehrlich[1]) het eerst op den voorgrond heeft gesteld. Het is mij niet bekend of ook antilichamen van antipyrine gezocht zijn op de wijze, waarop ik dat heb verricht door middel van de methode der „Complementablenkung".

Van te voren moest ik bepalen bij welke concentratie antipyrine bloed haemolytisch maakt. Daarvoor geeft Sawadowski[2]) op 2 % in 2—3 uren, 3—5 % in $1^1/_2$—2 uur. Huchard is tot dezelfde conclusie gekomen.

Ik vond, dat schapenerythrocyten na een verblijf in de broedstoof van 1 uur in een 10 % oplossing van antipyrine in 0.85 % Cl Na de kleurstof geheel hadden losgelaten; in denzelfden tijd was de haemolyse in een 5 % oplossing twijfelachtig, maar na $2^1/_2$ uur was zij daar zeer duidelijk. Ik zorgde dus deze concen-

[1]) Ehrlich. Leukaemie, Wien 1891, pg. 167. (Ref. Biochem. Zeitschr. XII, pg. 149).

[2]) Sawadowski. Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1888, pg. 146.

tratie nooit te bereiken. Nu werd 's morgens een 1 % antipyrine-oplossing in physiologische zoutsolutie met afdalende hoeveelheden van op 56° C. verwarmd serum van een eenige malen met antipyrine ingespoten konijn samengebracht, en daaraan werd cytase van een cavia toegevoegd. Nadat deze mengsels 2 uur in de broedstoof hadden gestaan, werden er schapenerythrocyten en verwarmd serum van een konijn bijgedaan, dat tegen deze bloedlichaampjes was geïmmuniseerd. Na een hernieuwd verblijf van 2 uur in de broedstoof was in alle buisjes haemolyse opgetreden. Contrôle met normaal konijnenserum leerde geen verschil kennen met het serum van het met antipyrine behandelde dier. Dit negatieve resultaat noopte mij niet verder op dezen tijdroovenden weg door te gaan met het zoeken naar bindingen.

Ik heb verder nog nagegaan of de roode bloedlichaampjes dan wel het serum de antipyrine medevoert. Zooals bekend is, zijn de erythrocyten ten opzichte van enkele stoffen permeabel, tegenover andere impermeabel of minder permeabel.

HAMBURGER [1]) deelt in zijn leerboek daarover proeven mee, waarbij dit ook voor antipyrine is onderzocht. HEDIN [2]), die deze proeven door bepaling der vriespuntsverlaging deed, kwam tot het resultaat, dat antipyrine in erythrocyten en plasma gelijkelijk is verdeeld; de bloedlichaampjes zwellen iets op.

OVERTON [3]) toonde ditzelfde aan volgens de plasmo-

---

[1]) HAMBURGER. Osmot. Druck etc. I, 1902, pg. 214.

[2]) HEDIN. PFLÜGER's Arch. Bd. 68, pg. 229 en Bd. 78, pg. 525.

[3]) OVERTON. Vierteljahrschr. d. naturforschend. Gesellsch. in Zürich, 1895, pg. 159.

lytische methode van DE VRIES; hij schrijft, dat de moleculen van antipyrine in waterige oplossing den levenden protoplast dadelijk binnendringen.

Ik heb daarop geprobeerd of volgens de door mij gebruikte methode een dergelijk feit kan worden vastgesteld. Ik scheidde in het door slaan met glazen staven gedefibrineerde bloed serum en bloedlichaampjes door centrifugeeren. Het serum werd daarna nog eens gecentrifugeerd; de erythrocyten werden niet meer met physiologische zoutsolutie gewasschen. Nu bleek, dat bijv. 4 uur na een intraveneuse injectie van 100 mgr. in het serum zoowel als in de bloedlichaampjes antipyrine aanwezig was. De verhouding der verdeeling over deze beide trachtte ik aan te toonen door verdunning De geheele hoeveelheid serum van 25 cM³. bloed werd met chloroform uitgeschud, en eveneens alle gecentrifugeerde bloedlichaampjes, nadat ze met aqua dest. waren geschud en vernietigd.

De reactie verliep nu zeer veel duidelijker in de met serum geschudde chloroform dan in die, waarmede de erythrocyten waren uitgetrokken; de verhouding was ongeveer 5 : 1.

Zes uur na een dergelijke injectie was de reactie in het serum van 25 cM³. positief, in de erythrocyten echter negatief. Ik wil hiermede niets inbrengen tegen de vroeger vermelde zooveel fijnere experimenten, en kan slechts concludeeren, dat de methode voor het serum en de erythrocyten niet dezelfde gevoeligheid heeft, wat misschien zijn verklaring vindt in de praecipitatie der haemoglobine door de chloroform.

In welke organen het bloed de antipyrine deponeert en welke haar het langst behouden, heb ik vervolgens nagegaan.

Ik spoot een konijn van 2800 gram 10 cM³. eener 1 % antipyrine-oplossing in 0.85 % zoutsolutie, dus 100 mgr. antipyrine, in een oorvene. Twee uur later werd het konijn door verbloeding uit de a. carotis gedood. De verschillende organen werden weggenomen en verontreiniging met antipyrinehoudende vochten zooveel mogelijk vermeden.

Onderzocht werden de hersenen, het ruggemerg, het hart, de longen, de maag, de darmen, de lever, de milt, de nieren en de rugspieren. Het resultaat was, dat ik in al deze organen de antipyrine kon terugvinden, behalve in de zeer kleine milt.

Ik heb de hoeveelheid antipyrine, die de verschillende organen bevatten, geschat, opdat ik zou kunnen nagaan, waar per gram orgaangewicht de meeste antipyrine werd opgehoopt. Deze schatting kan natuurlijk geen aanspraak maken op nauwkeurigheid. Ten eerste was de wijze van opsporen in de verschillende organen niet dezelfde, zoodat een vergelijking der waarden niet geoorloofd schijnt, en ten tweede is de manier van schatten der kleinste hoeveelheid, die nog positieve reactie geeft, een zeer individueele, en ook bij denzelfden persoon wisselende. Bovendien zijn de storende stoffen in verschillende organen verschillend, zoodat men nooit de zuivere kleur verkrijgt, die antipyrine geeft, wanneer zij alleen in het reagens is opgelost. Al deze bronnen van fouten verminderen dus zeer de waarde dezer tijdroovende schatting, die ik heb uitgevoerd, daar zij eenigszins een kijk zou kunnen geven op de verdeeling der antipyrine over de verschillende organen.

Zooals reeds is gezegd, is de antipyrine zoo diffu-

sibel, dat zij na 2 uur in bijna alle organen is verspreid. De grootste hoeveelheid vindt men in het bloed per gram.

Na 2 uur:

Orgaan.	Gewicht.	Grens der reactie.	Gewicht in grammen, dat de grensreactie gaf.	Nummer.
Hersenen . .	9.3	$^1/_{10}$	0.93	8
Ruggemerg[1])	2.—	$^1/_5$	0.4	3
Hart	6.—	$^1/_{10}$	0.6	6
Longen . . .	7.7	$^3/_{50}$	0.46	4
Lever.	59.	$^1/_{150}$	0.39	2
Milt.	1.4	Negatief	—	—
Nieren	11.90	$^1/_{20}$	0.53	5
Spieren[2]). . .	40.	$^1/_{60}$	0.66	7
Bloed.	100.	$^1/_{1000}$	0.1	1

De volgorde der organen naar het antipyrinegehalte is dus: lever, ruggemerg, longen, nieren, hart, spieren en hersenen. Merkwaardig is hierin zeker, dat de antipyrine in de hersenen in zoo geringe mate wordt teruggevonden, terwijl daar ter plaatse haar werking zoo groot is. Wellicht is de antipyrine daar gebonden en verhinderd om te reageeren. Het ruggemerg heeft een aanzienlijk gehalte; misschien ligt de verklaring

[1]) Slechts een deel van het ruggemerg is onderzocht.
[2]) Een deel der rugspieren.

hierin, dat slechts een zeer klein gewicht onderzocht werd en aldus een vergissing is ingeslopen. Daar het bloed na 2 uur nog groote hoeveelheden antipyrine bevat, is de verdeeling over de verschillende organen voor een deel van het achtergebleven bloed afhankelijk; een goed inzicht in de afzetting in de organen gaf dus dit onderzoek nog niet.

Ik heb ook de organen van een konijn (2300 gr.) onderzocht 4 uur, nadat ik het dier 100 mgr. antipyrine in een oorvene had ingespoten. De verdeeling is dan als volgt:

Na 4 uur:

Orgaan.	Gewicht.	Grens der reactie.	Gewicht in grammen, dat de grensreactie gaf.	Nummer.
Hersenen . .	9.1	$^1/_2$	4.5	9
Ruggemerg.	1.8	Negatief.	—	—
Hart.	6.1	$^1/_5$	1.22	6
Longen . . .	7.—	Negatief.	—	—
Lever	70.5	$^1/_{120}$	0.59	4
Milt	1.3	Negatief.	—	—
Nieren. . . .	15.4	$^1/_{40}$	0.4	3
Spieren . . .	30	Negatief.	—	—
Maag	150	$^1/_{1000}$	0.15	1
Dunne darm	65	$^1/_{50}$	1.3	7
Blinde darm	112	$^1/_{40}$	2.8	8
Dikke darm	77	$^1/_{400}$	0.19	2
Bloed	90	$^1/_{150}$	0.6	5

Allereerst valt op, dat in het bloed naar verhouding niet de meeste antipyrine voorkomt. In de maag, in het colon en in de nieren is meer aanwezig, terwijl de lever ongeveer hetzelfde gehalte heeft. Voor de maag en het colon heeft dit waarschijnlijk de beteekenis van een uitscheiding, terwijl in de lever misschien antipyrine is gedeponeerd; toch bevat deze niet meer dan 2 uur na de injectie. In de 4 cM^3. gal, die ik bij obductie verkreeg, was antipyrine aan te toonen.

Wat de nieren betreft, zoo hebben wij hier niet te doen, zooals bij de maag en het colon, met een orgaan, dat zijn secretieproducten nog bevat. De nieren onttrekken dus waarschijnlijk de antipyrine aan het bloed om haar te scheiden; zij schijnen ook iets meer te bevatten naar verhouding dan 2 uur vroeger. Ook in de volgende lijst bestaat dezelfde verhouding tegenover het bloed. De urine uit de blaas bevatte duidelijk antipyrine. Vier uur na de injectie is de antipyrine niet meer aanwezig in ruggemerg, longen en in de rugspieren. De hoeveelheid is in het hart tot op de helft en in de hersenen tot een vijfde verminderd.

Vrij veel antipyrine is aanwezig in de maag en de darmen. De verhouding van de hoeveelheid tot het orgaangewicht is hier niet van zoo groot belang, daar dit laatste voornamelijk door den inhoud van het maagdarmkanaal wordt bepaald. Daarentegen is het oppervlak van het slijmvlies in de verschillende gedeelten van groote waarde.

Vooral in de maag is bijzonder veel terug te vinden Voor het grootste deel zal dit hierin zijn verklaring vinden, dat de antipyrine langs den maagwand wordt afgescheiden, terwijl er ook met het speeksel iets

zal worden toegevoerd. De konijnenmaag echter, die steeds gevuld is, kan zich moeilijk ontledigen en de antipyrine kan dus niet gemakkelijk uit de maag naar het duodenum afvloeien. Misschien ligt in dezen samenloop van omstandigheden de verklaring van het voorkomen in de maag van betrekkelijk groote hoeveelheden.

Wanneer men de quantiteiten in den dikken en in den dunnen darm vergelijkt, dan schijnt een grootere hoeveelheid in den eersten voor te komen. Ook de blinde darm bevat een kleinere hoeveelheid dan het colon. Of er werkelijk een afscheiding in den dikken darm plaats vindt, is moeilijk te beslissen, daar de gewichtsverhoudingen der verschillende gedeelten van het maagdarmkanaal daarvoor te wisselend en onbetrouwbaar zijn. Opvallend is echter, dat ook bij het andere konijn de teruggevonden hoeveelheid in het colon veel grooter is dan die in den dunnen en blinden darm. Van een snel transport van uit de maag is natuurlijk geen sprake, daar dan ook de dunne darm meer zou moeten bevatten. De eenige overblijvende mogelijkheid is dus wel, dat het daar ter plaatse evenals in de maag wordt afgescheiden.

Naar hun antipyrinegehalte gerangschikt, krijgen wij dus deze volgorde: maag, dikke darm, nieren, lever, hart, dunne darm, blinde darm en hersenen.

Ik heb deze proef bij een tweede konijn herhaald en kreeg daarbij de volgende uitkomst:

Na 4 uur.

Orgaan.	Gewicht.	Grens der reactie.	Gewicht in grammen, dat de grensreactie gaf.	Nummer.
Hersenen . .	8.5	Negatief.	—	—
Ruggemerg.	2.—	Negatief.	—	—
Hart	10.5	$^1/_8$	1.3	5
Longen . . .	10.2	Negatief.	—	—
Lever	147.5	$^1/_{100}$	1.47	6
Milt	1.3	Negatief.	—	—
Pancreas . .	9.2	Negatief.	—	—
Nieren. . . .	14.7	$^1/_{25}$	0.6	3
Bijnieren . .	0.7	Negatief.	—	—
Spieren . . .	62.5	$^1/_{10}$	6.2	9
Maag	162.5	$^1/_{1000}$	0.16	1
Dunne darm	136.2	$^1/_{50}$	2.7	8
Blinde darm.	192.—	$^1/_{75}$	2.56	7
Dikke darm.	66.7	$^1/_{250}$	0.26	2
Bloed	100.—	$^1/_{125}$	0.8	4

Wij hebben hier eenige opvallende verschillen met het vorige konijn. De hersenen geven hier een negatieve reactie, de spieren een positieve. De hoeveelheden echter, zooveel voor het een als voor het andere orgaan, zijn zeer gering, zoodat zij in de volgorde der organen beide het allerlaatste komen; zij deden dit ook reeds in de eerste lijst (na 2 uur). Overigens stemmen de getallen vrij goed met elkander overeen, behalve bij de lever, die bij dit konijn bizonder

zwaar was. Hieruit kan ik echter niet het betrekkelijk geringe antipyrinegehalte verklaren.

De volgorde der organen heeft eveneens weinig verandering ondergaan, en wij mogen dus zeggen, dat 4 uur na een intraveneuze injectie van 100 mgr. antipyrine de maag, het colon en de nieren het meeste bevatten en wel iets meer dan het bloed. Het ruggemerg, de longen, de milt, het pancreas en de bijnieren bevatten geen antipyrine meer, terwijl de kleinste hoeveelheden dan in de hersenen en spieren en in den dunnen en blinden darm voorkomen.

Zes uur na een intraveneuze injectie heb ik de antipyrine gezocht in de organen, die na 4 uur er nog bleken te bevatten; de uitkomsten daarvan volgen hieronder:

Na 6 uur.

Orgaan.	Gewicht.	Grens der reactie.	Gewicht in grammen, dat de grensreactie gaf.	Nummer.
Hart	6.7	Negatief.	—	—
Lever	100.—	$^1/_{40}$	2.5	2
Nieren. . . .	15.—	Negatief.	—	—
Spieren . . .	34.5	Negatief.	—	—
Maag	290.—	$^1/_{500}$	0.58	1
Dunne darm	164.—	Twijfelachtig	—	—
Blinde darm	178.7	Negatief.	—	—
Dikke darm	290.—	In de helft dubieus.	—	—
Bloed	80.—	$\pm$ $^1/_5$	16.—	3

De reactie viel hier dus negatief uit in alle organen, behalve in de lever en de maag; het darmkanaal gaf een dubieuze reactie; men heeft hier tegenover de sporen antipyrine te veel storende stoffen, om de reactie scherp te kunnen beoordeelen.

De hoeveelheid antipyrine, die na 6 uur nog in het bloed circuleert, schijnt mij zeer klein toe; de reactie valt in 10 cM³. negatief uit, in ongeveer 15 cM³. eerst licht positief. In de gal was geen antipyrine terug te vinden; in de 5 cM³. urine uit de blaas was de reactie dubieus. Tot een eensluidend resultaat kwam ik een tweede maal.

Ook 12 uur na een inspuiting van antipyrine onderzocht ik de maag en de lever. De lever, in haar geheel onderzocht, gaf toen een negatieve reactie; in de maag was antipyrine echter nog terug te vinden; de reactie was zeer duidelijk positief, toen ik het geheele orgaan verwerkte.

Later dan 12 uur onderzocht ik de organen niet. Wanneer men de reactie met de geheele hoeveelheid orgaanextract uitvoert, krijgt men altijd eenige storende stoffen, die de beoordeeling der reactie zeer bemoeilijken.

In betrekkelijk korten tijd is de antipyrine dus uit het bloed en het meerendeel der organen verdwenen. Van het maagdarmkanaal uit wordt zij gedurende eenigen tijd geresorbeerd, en de lever toegevoerd, van waaruit dan overgang in de gal en in het bloed geschiedt. Eenmaal in het bloed aanwezig wordt zij weer langs den maagwand en waarschijnlijk ook in het colon afgescheiden. Door deze intermediaire kringloopen met hun voortdurende uitscheiding en

resorptie wordt waarschijnlijk ook de aanwezigheid in de urine van den mensch gedurende de latere uren verklaard.

Van de lichaamsvochten kwam voor het onderzoek op de aanwezigheid van antipyrine allereerst het lumbaalvocht in aanmerking.

De vraag of geneesmiddelen hierin overgaan is sinds eenigen tijd onderzocht en ook voor diagnostische doeleinden gebruikt. Gewoonlijk nam men daarvoor de twee gemakkelijk aantoonbare stoffen joodkalium en salicylas natricus. Dieulafoy [1]) geeft op, dat men na het gebruik van 3—5 gr. joodkalium, dit niet in het lumbaalvocht kan terugvinden bij normale personen. Daarentegen gaat het wel over in het cerebrospinaalvocht bij tuberculeuze meningitis, waar deze permeabiliteit evenwel slechts in 54.7 % der gevallen bestaat (Widal, Sicard, Lutier [2]). Bij tabes dorsalis, dementia paralytica en door den meningococcus verwekte ontsteking zouden de hersenvliezen joodkali evenmin als normaal laten passeeren. Ook methyleenblauw gaat in het normale lumbaalvocht niet over (Sicard). Tot dezelfde resultaten komt von Jaksch [3]), op grond van een rij zeer nauwkeurige proeven; hem bleek, dat kwikzouten, jodiden en salicylzure zouten door de meningen niet worden doorgelaten. Cruchet [4]) vond, dat deze impermeabiliteit der meningen

---

[1]) Dieulafoy. Manuel de Path. int. 1908, T. III, pg. 736.

[2]) Lutier. Thèse de Paris, 1903.

[3]) von Jaksch. Klin. Diagnostik, 1901, pg. 567.

[4]) Cruchet. C. R. d. l. Soc. de Biolog., 54, pg. 1422; ibidem, 57, pg. 591.

bij tuberculeuze hersenvliesontsteking soms verdwenen kan zijn; in 8 gevallen daarvan bij kinderen kon hij echter joodkalium in het lumbaalvocht niet aantoonen [1]).

Ik zelf heb bij enkele normale personen den overgang van antipyrine nagegaan. Dit geschiedde bij chirurgische patiënten, die onder lumbaalanaesthesie geopereerd zouden worden. Nadat hun eenigen tijd te voren $^1/_2$ gram antipyrine was toegediend, werd het lumbaalvocht, dat bij de punctie steeds in geringe hoeveelheid afloopt, opgevangen en onderzocht. In dit vocht, dat ik wel als normaal mag beschouwen, was de antipyrine duidelijk terug te vinden, bijv. na ongeveer 50 minuten.

In enkele neurologische gevallen onderzocht ik den overgang eveneens. Ik kon de antipyrine evenzoo aantoonen in een paar gevallen van tumor cerebelli, dementia paralytica en meningitis.

Uit dit kleine onderzoek schijnt dus te volgen, dat de hersenvliezen de antipyrine zoowel in normale als pathologische gevallen doorlaten. Misschien is de gevoeligheid der reactie van Steensma te groot om een mogelijk bestaand verschil in permeabiliteit der meningen aan te toonen.

Ook interesseerde het mij na te gaan of antipyrine in het vruchtwater overgaat, daar men haar aan parturientes heeft gegeven als pijnstillend middel. (Philips [2]), Seeligmann [3]). Van enkele andere ge-

[1]) Zie verder Quincke. Die Deutsche Klinik, Bd. VI, pg. 365.
[2]) Philips. Lancet, 20 Sept. 1890.
[3]) Seeligmann. Therap. Monatsh. 1890, pg. 56.

neesmiddelen is deze overgang bekend; zoo geeft TREUB [1]) in zijn leerboek op, dat joodkalium eenige uren vóór het breken der vliezen gegeven, in het vruchtwater is aan te toonen. Na subcutane injectie gelukt dit bij konijnen eveneens. Hij vermeldt, dat joodkalium ook bij reeds eenigen tijd voorafgeganen dood der vrucht, in het vruchtwater overgaat.

VAN DER VELDE vond bij een barende na een intramusculaire inspuiting van methyleenblauw het amnionvocht ongekleurd; tusschen chorion en amnion had zich echter blauw gekleurd vocht opgehoopt.

Dr. MEURER was zoo vriendelijk mij toe te staan aan enkele parturientes een zéér kleine dosis antipyrine (100 mgr.) te geven. In 10 cM^3. van het vruchtwater vond ik, zoowel bij primiparae als bij multiparae, de antipyrine gemakkelijk op de vroeger beschreven wijze terug, ook reeds wanneer het middel $^1/_2$ uur voor het breken der vliezen was gegeven.

III. IN WELKE PATHOLOGISCHE VLOEISTOFFEN GAAT ANTIPYRINE OVER?

Ik heb ook in eenige pathologische vloeistoffen de antipyrine gezocht na kleine giften per os. Daarvoor kwamen in aanmerking: pleuritische exsudaten, ascites-, hydrocele- en oedeemvloeistof. De vraag of de pleurabladen geneesmiddelen doorlaten, is reeds opgeworpen

[1]) TREUB. Leerboek der Verloskunde, 3de druk, 1905, pg. 17.

door ROSENBACH en POHL [1]). Zij zijn van meening, dat er een duidelijk verschil bestaat in permeabiliteit bij verschillende toestanden der borstvliezen. Bij kleine giften jodium of jodiumzouten per os, gaat dit in transsudaten snel over, en is daarin gemakkelijk aantoonbaar; bij ontsteking gedragen de pleurabladen zich anders, en zijn zij slechts permeabel voor zeer kleine hoeveelheden, die zonder verassching niet met de gewone reacties op jodium zijn aan te toonen. ROSENBACH [2]) gebruikt dit verschil voor de differentieeldiagnose tusschen exsudaten en transsudaten. Zijn bewering is echter door velen weerlegd. In de kliniek van EICHHORST [3]) hebben LEUCH [4]) en FELDMANN dit verschil in permeabiliteit bij hydrothorax en pleuritis niet kunnen aantoonen; DEVOTO [5]) en WEINTRAUD [6]) ontkennen dit verschil eveneens. Ook STOKVIS [7]) heeft de onderzoekingen van ROSENBACH en POHL door eigen waarneming voor onjuist verklaard.

Wat de antipyrine betreft, deze gaat in pleuritische exsudaten over; een patiënt met hydrothorax stond niet tot mijne beschikking. De overgang is echter niet zoo bizonder snel; toch is die binnen het halve uur in 10 cM^3. aantoonbaar na een gift van 500 mgr. per os. Wanneer echter de spanning van

[1]) ROSENBACH und POHL. Berl. klin. Woch. 1890, pg. 373. Ibid. 1891, pg. 937.

[2]) ROSENBACH. Zie NOTHNAGEL. Spezielle Pathologie u. Therapie, Bd. XIV 1, pag. 99.

[3]) EICHHORST. Pathologie u. Therapie I, 1904, pg. 732.

[4]) LEUCH. Ztrbl. f. klin. Med. 1890, N°. 46.

[5]) DEVOTO. Ztrbl. f. klin. Med. 1891, pg. 129.

[6]) WEINTRAUD. Berl. klin. Woch. 1891, pg. 321 en 1016.

[7]) STOKVIS. Geneesmiddelenleer III, 1902, pg. 170.

het exsudaat groot is, is die overgang langzamer. Zoo onderzocht ik het pleuravocht van een patiënt met carcinoom van de long, wiens eene thoraxhelft was uitgezet door een zeer groot exsudaat. Na 40 minuten viel de reactie in het haemorrhagische exsudaat nog negatief uit. Een ander maal bij denzelfden patient was echter na 1 uur de antipyrine in 5 cM^3. vocht aantoonbaar. Dat deze langzame overgang waarschijnlijk niet aan den longtumor zelf, maar aan de groote spanning van het vocht zal moeten worden geweten, meen ik te mogen afleiden uit het feit, dat ik bij een anderen patiënt eveneens met long- en pleuratumor, doch veel minder exsudaat, de antipyrine reeds binnen het halve uur terugvond. Na 24 uur is de antipyrine nog in het pleuravocht.

Ook in pleuritische exsudaten van tuberculeuzen oorsprong, evenals in postpneumonische kon ik de antipyrine terugvinden.

In ascitesvloeistof gaat de antipyrine eveneens over en wel vrij snel. Zoo vond ik bij een hond met waarschijnlijk door stuwing veroorzaakten ascites reeds 10 minuten na een dosis van 1 gr. antipyrine per os, deze in 10 cM^3. terug. Ook bij een patiënt met levercirrhose kon ik antipyrine in het vocht der buikholte aantoonen. De afscheiding in dit vocht begon toen 20 minuten na een gift van $^1/_2$ gr. per os. Bij een anderen patiënt met levercirrhose was de afscheiding na het gebruik van 1 gr. iets minder snel en was zij eerst na 25 minuten aantoonbaar.

In hydrocelevocht gaat antipyrine eveneens over. In de vier gevallen van hydrocele, die ik daarvoor onderzocht, was de reactie steeds zeer duidelijk.

Ten slotte heb ik nog nagegaan of ook oedeemvloeistof in de subcutis de antipyrine in zich zou opnemen. Ik onderzocht dit bij een patiënt lijdende aan een hartgebrek met algemeen oedeem. Na de huidpunctie kon de antipyrine in het afloopende vocht worden aangetoond na een dosis van $^1/_2$ gr. per os.

Druk van J. H. de Bussy, Amsterdam.